



**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLOGICAS EN UNA COHORTE  
DE PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD  
EXUDATIVA EN TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS Y SU  
RELACIÓN CON EL RESULTADO VISUAL A LARGO PLAZO

**TESIS DOCTORAL**

Roslyn Manrique Lipa

Directores:

Dr. Jesús Peralta Calvo

Dr. Mónica Asencio Duran

Madrid, junio de 2019

Doña **Mónica Asensio Duran**, adjunta de la sección de Retina, del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario la Paz, y Don **Jesús Peralta Calvo**, profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad Autónoma de Madrid y adjunto de la sección de Pediatría, del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario La Paz.

CERTIFICAN:

Que Doña **Roslyn Manrique Lipa**, adjunta del Servicio de Retina del Institut Català de Retina, ha estado trabajando bajo su dirección en el proyecto titulado **“Características clínicas y epidemiológicas en una cohorte de pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa en tratamiento con antiangiogénicos y su relación con el resultado visual a largo plazo”**, para optar al grado de Doctor en Medicina. Dicho trabajo reúne, a su juicio, las condiciones de originalidad y rigor metodológico necesarias para que pueda ser sometido a su lectura y discusión ante el tribunal Madrid.

Fd. Dr. Jesús Peralta Calvo

Director y tutor académico de Tesis

Fd. Dra. Mónica Asensio Duran

Directora de Tesis

Madrid, Junio 2019

“Esta parte de mi vida, esta pequeñita parte de mi vida, se llama felicidad”.

(The Pursuit of Happyness by Gabriele Muccino)

## **Agradecimientos**

A la doctora Mónica Asensio y al doctor Jesús Peralta, por la dirección de esta tesis, sus consejos inmejorables, su apoyo constante, su dedicación y profesionalidad.

Al doctor Carlos Hjar Ordovas, jefe del servicio de oftalmología del Hospital de Soria, por facilitarme realizar esta tesis. Así mismo, a todos los oftalmólogos, enfermeros y administrativos que pertenecen a este hospital por ser un grupo de trabajo insuperable.

A toda mi familia, por su apoyo incondicional y ser el pilar fundamental de mi vida, sin ellos todo este camino andado no sería posible.



## ÍNDICE GENERAL

<b>ÍNDICE.....</b>	<b>1</b>
<b>ABREVIATURAS.....</b>	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>8</b>
1.1   Ámbito del problema sanitario y Epidemiología.....	9
1.2   Clasificación de la Degeneración Macular asociada a la Edad.....	12
1.3   Factores de Riesgo.....	14
1.3.1   Sociodemográficos.....	14
1.3.2   Oftalmológicos.....	15
1.3.3   Conductas y Estilo de Vida.....	16
1.3.4   Cardiovasculares.....	19
1.3.5   Hormonales.....	19
1.3.6   Inflamatorios.....	19
1.3.7   Genéticos.....	20
1.4   Evolución Natural de la DMAE.....	21
1.5   Patogenia de la DMAE.....	25
1.5.1   Cambios Fisiológicos en la retina con el envejecimiento.....	25
1.5.2   Cambios asociados al inicio y progresión de la DMAE.....	26
1.5.3   Cambios en la DMAE neovascular.....	28
1.6   Hallazgos clínicos de la DMAE.....	29
1.7   Técnicas de Diagnóstico.....	33
1.7.1   Angiografía Fluoresceínica.....	33
1.7.2   Angiografía con Verde de Indocianina.....	37
1.7.3   Tomografía de Coherencia Óptica.....	39
1.8   Tratamiento de la DMAE.....	46
1.8.1   DMAE temprana.....	46
1.8.2   DMAE intermedia.....	47
1.8.3   DMAE Avanzada.....	47

1.8.3.1	Tratamiento de la DMAE exudativa.....	48
1.8.3.1.1	Terapia fotodinámica .....	48
1.8.3.1.2	Terapia Angiogénica.....	49
i.	Pegaptanib sódico.....	49
ii.	Bevacizumab.....	50
iii.	Ranibizumab.....	51
iv.	Aflibercept.....	52
1.8.3.2	Protocolos de tratamiento.....	53
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....</b>	<b>56</b>
2.1	Hipótesis .....	56
2.2	Objetivo Principal.....	56
2.3	Objetivos Secundarios.....	56
<b>3.</b>	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>58</b>
3.1	Población.....	59
3.2	Diseño del estudio.....	59
3.2.1	Criterios de inclusión.....	59
3.2.2	Criterios de exclusión.....	59
3.3	Plan de Trabajo.....	60
3.3.1	Variables y definición.....	60
3.3.2	Variable consideradas dependientes.....	69
3.3.2.1	Variables del Resultado Visual.....	69
3.3.2.2	Variables del Tratamiento.....	69
3.3.3	Hoja Modelo de Recogida de datos.....	70
3.4	Análisis Estadístico.....	72
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>73</b>
4.1	Análisis Descriptivo.....	74
4.1.1	Demografía.....	74
4.1.2	Comorbilidades y Hábitos.....	74
4.1.3	Actividad Física e Índice de Masa Corporal.....	75

4.1.4	Uso de Medicación Sistémica.....	76
4.1.5	Comorbilidad Oftalmológica.....	77
4.1.6	Características del ojo a tratar.....	78
4.1.7	Características del Tratamiento realizado.....	80
4.2	Complicaciones Oculares y sistémicas durante el seguimiento.....	84
4.3	Análisis Univariable.....	86
4.3.1	Evolución de la Agudeza Visual.....	86
4.3.2	Evolución del Grosor Macular Central.....	89
4.3.3	Características de la lesión neovascular al final del seguimiento y Razones de discontinuar el tratamiento.....	89
4.3.4	Análisis de las Variables Asociadas con el Resultado Visual .....	92
4.3.5	Análisis de las variables Asociadas con la reducción de grosor macular central y con el número de inyecciones.....	95
4.3.6	Análisis de las variables asociadas con la lesión neovascular al final del seguimiento.....	98
4.4	Análisis Multivariable.....	101
4.4.1	Variables asociadas con la agudeza visual final.....	101
4.4.2	Variables asociadas con la ganancia visual.....	106
4.4.3	Variables asociadas con los cambios en la agudeza visual.....	111
4.4.3.1	Mejoría visual.....	111
4.4.3.2	Pérdida o empeoramiento visual.....	112
4.4.4	Variables asociadas con el número de inyecciones.....	113
4.4.5	Variables asociadas con la reducción del grosor macular central.....	118
4.4.6	Variables asociadas con la lesión neovascular al final del seguimiento	121
4.4.6.1	Variables asociadas con la presencia de una lesión activa.....	122
4.4.6.2	Variables asociadas con lesión inactiva y fovea normal.....	123
4.4.6.3	Variables asociadas con una lesión inactiva con atrofia foveal.....	124
4.4.6.4	Variables asociadas a una lesión inactiva con cicatriz disciforme.....	125
4.4.7	Resumen del análisis estadístico de los factores oftalmológicos y No oftalmológicos que resultaron estadísticamente significativos en el análisis multivariable .....	127
4.4.7.1	Factores No oftalmológicos.....	127
4.4.7.2	Factores Oftalmológicos.....	129

<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>135</b>
5.1	Evolución de la DMAE exudativa en los pacientes tratados.....	136
5.1.1	Evolución de la agudeza visual.....	136
5.1.2	Evolución de grosor macular central.....	144
5.1.3	Discontinuación del tratamiento.....	145
5.1.4	Perfil de seguridad.....	148
5.2	Factores asociados con el resultado visual, número de inyecciones y la reducción del grosor macular central.....	150
5.2.1	Factores no Oftalmológicos.....	150
5.2.2	Factores Oftalmológicos.....	164
5.2.3	Factores relacionados con el tratamiento realizado.....	185
<b>6.</b>	<b>CONCLUSION.....</b>	<b>194</b>
6.1	Conclusiones.....	195
<b>7.</b>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>196</b>

## ABREVIATURAS

**ACV:** Accidente Cerebrovascular

**AO:** Ambos Ojos

**ANCHOR:** Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration.

**AGF:** Angiografía con Fluoresceína.

**ARA:** Angiotensina Renina Aldosterona

**AREDS:** Age-Related Eye Disease Study

**AV:** Agudeza Visual.

**AVI:** Angiografía con Verde de Indocianina.

**BCZ:** Bevacizumab

**BDES:** Beaver Dam Eye Study

**BMES:** Blue Mountains Eye Study

**CATT:** Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatment Trial.

**CFH:** Complement Factor H

**DE:** Desviación Estándar.

**DEP:** Desprendimiento del Epitelio Pigmentario.

**DL:** Dislipidemia.

**DM:** Diabetes Mellitus.

**DMAE:** Degeneración Macular Asociada a la Edad.

**DNS:** Desprendimiento Neurosensorial

**DP:** Diámetro Papilar

**ECV:** Enfermedad Cardiovascular

**EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina.

**EXCITE:** Efficacy and Safety of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal

**ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration.

**FRB!:** Fight Retinal Blindness!

**FSR:** Fluido Subretiniano.

**FO:** Fundoscopia

**GMC:** Grosor Macular Central

**HDL:** High Density Lipoprotein.

**HTO:** Hipertensión Ocular

- HTA:** Hipertensión Arterial.
- IC:** Intervalo de Confianza.
- IECA:** Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina.
- IMC:** Índice de Masa Corporal.
- MAE:** Maculopatía Asociada a la Edad
- MARINA:** Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF antibody ranibizumab  
in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration.
- MNV:** Membrana Neovascular
- NVC:** Neovascularización Coroidea.
- OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica.
- OD:** Ojo Derecho
- OI:** Ojo Izquierdo
- OR:** Odds Ratio.
- PIER:** Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double Masked, Sham Injection  
Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab.
- PGB:** Pegaptanib
- PIO:** Presión Intraocular.
- PRN:** Pro Re Nata.
- PrONTO:** Prospective OCT Imaging of Patients with Neovascular AMD treated  
with Intraocular Ranibizumab.
- RAP:** Proliferación Angiomatosa Retiniana.
- RBZ:** Ranibizumab
- RR:** Riesgo Relativo.
- SAILOR:** Safety Assessment of Intravitreal Lucentis for AMD.
- SEE:** Spanish Eye Epidemiological Study
- SEVEN-UP:** Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and  
HORIZON.
- SUSTAIN:** Study of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization  
Secondary to Age-Related Macular Degeneration.
- TAP:** Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group.
- TFD:** Terapia Fotodinámica.
- TREX:** TReat and EXtend approach study
- VCP:** Vasculopatía Coroidea Polipoidea.
- VEGF:** Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

**VIEW:** VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD

**VIP:** Verteporfin In Photodynamic therapy study

# CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA EN TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS Y SU RELACIÓN CON EL RESULTADO VISUAL A LARGO PLAZO

## Resumen

**Objetivos:** Analizar los factores epidemiológicos y clínicos asociados con el resultado visual en los pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa en tratamiento con antiangiogénicos.

**Metodología:** Estudio retrospectivo, observacional. Fueron incluidos 170 pacientes naïve (196 ojos) con DMAE exudativa tratados con antiangiogénicos y al menos un año de seguimiento en el departamento de oftalmología del hospital Santa Bárbara de la provincia de Soria. Se analizaron los datos demográficos y clínicos, incluyendo los datos del examen oftalmológico tanto al inicio, al año y al final del seguimiento que comprendía las siguientes variables: agudeza visual, presión ocular, grosor macular central, características fundoscópicas y morfológicas de la lesión neovascular inicial y final obtenida por tomografía de coherencia óptica.

**Resultados:** El tiempo medio de seguimiento fue de 27 meses (12-67 meses). La edad media fue de 83 años (50-99 años). Los casos con AV inicial  $> 0.05$  decimal mejoraban significativamente la visión obteniendo una media entre 0.1 a 0.57 decimal ( $p=0.000$ ). El intervalo medio de inyecciones en los casos en pauta PRN tras la dosis de carga fue de 8-10 semanas. En el análisis multivariable los factores oftalmológicos que se asociaron ( $p<0.05$ ; IC 95%) con mejores resultados visuales fueron: la agudeza visual inicial, el número de inyecciones, la lesión activa y la lesión inactiva con fovea normal. El desprendimiento del epitelio pigmentario, el edema macular quístico y una lesión inactiva atrófica o disciforme lo hicieron con un peor resultado visual. De los factores no oftalmológicos que se asociaron ( $p>0.05$ ; IC 95%) con el resultado visual tenemos: la depresión, la enfermedad cardiovascular, los antidepresivos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA/RAA), asociándose con peores resultados visuales. El tratamiento tópico anti-glaucomatoso y el uso de diuréticos



se asociaron con un menor número de inyecciones ( $p=0.038$ ) y con una mayor reducción del grosor macular ( $p=0.025$ ), respectivamente.

**Conclusiones:** Aparte de los factores oftalmológicos ampliamente estudiados en la literatura científica, es posible que los factores no oftalmológicos también influyan en la respuesta al tratamiento con antiangiogénicos en los pacientes con DMAE húmeda. Por lo tanto es necesario futuros estudios que confirmen estos resultados.

# **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1 **Ámbito del problema sanitario y Epidemiología**

La Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera legal en personas mayores en países desarrollados (1,3).

Esta enfermedad, aunque no provoca la ceguera completa, porque afecta la visión central respetando la visión periférica, perjudica en forma importante la calidad de vida y la autonomía de los pacientes; ello supone en personas mayores, grupo etario más prevalente de esta enfermedad, un grave problema al acentuar las dificultades ya existentes en estos pacientes generándolos de forma brusca: produciendo alteración en la lectura, el reconocimiento de caras, ver la televisión, conducir, leer prospectos o etiquetas de productos, entre otros (3,7-9) .

Además del factor de dependencia que conlleva en estos pacientes, los costes económicos del tratamiento, que implican las constantes visitas al quirófano para recibir el tratamiento, consultas y seguimiento de esta patología son factores que podrían ser insostenibles tanto a nivel de la institución sanitaria como familiar. Se trata de una enfermedad de carácter crónico y cuyo tratamiento aprobado hasta el momento actual (las inyecciones intravítreas de anti factor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF)) no son curativos, requiriéndose múltiples inyecciones a lo largo de la vida del paciente que consiguen estabilizar la enfermedad y mantener la agudeza visual en la gran mayoría de los casos (2,4-5,8).

Por otro lado, se ha observado que los pacientes con estadios avanzados de DMAE presentan una mayor tasa de depresión. En un estudio de bienestar que utilizó como instrumento el cuestionario National Eye Institute Visual Function Questionnaire, se halló que los pacientes con DMAE presentaban puntuaciones inferiores comparado con pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (1,4).

La DMAE es por lo tanto una enfermedad crónica y debilitante, no sólo a nivel ocular, sino también sobre la calidad de vida del paciente. Actualmente, han sido implicados, aunque con resultados heterogéneos, una serie de factores oculares y no oculares asociados con la DMAE, que mencionaremos en detalle más adelante en este estudio; sin embargo, no

existe un consenso si estos factores, sobre todo los no oculares, pudieran estar implicados en la respuesta al tratamiento y en el resultado visual, parte fundamental que nos permitiría individualizar el tratamiento y aportar información sobre el pronóstico en estos pacientes. Actualmente los resultados a este respecto son heterogéneos y si los factores no oculares influyen se desconoce debido a la escasez de estudio publicados.

### **Epidemiología de la DMAE:**

Según datos del año 2002 de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que hay 25 millones de personas afectadas en todo el mundo. Con un incremento aproximado del 50% para el año 2020 y se calcula que la DMAE se triplicará en los próximos años debido al incremento en la expectativa de vida (8).

En el año 2004, se publicó un estudio epidemiológico en Estados Unidos, en el cual observaron una incidencia de aproximadamente 1.75 millones de personas mayores de 40 años con DMAE neovascular o atrófica y que podría verse incrementado hasta cerca de 3 millones de afectados en el año 2020 (10). Ajustando las variables: edad, sexo y raza concluyeron:

- 1,74% de la población padece DMAE
- 0,81% presenta la forma atrófica en al menos un ojo
- 1,02% padece la forma neovascular en al menos un ojo

En el año 2006 se publicó el estudio EUREYE (11), un estudio multicéntrico europeo, en el que participaron 5040 personas mayores de 65 años, de 7 países (Noruega, Estonia, Inglaterra, Francia, Italia, Grecia y España), observando una prevalencia de DMAE del 3,32%; DMAE atrófica en el 1,2%, DMAE neovascular o exudativa en el 2,3%, y DMAE bilateral del 1,4%.

En España en el año 2010 el grupo Spanish Eye Epidemiological (SEE) Study (2), publicó una prevalencia del 3,4% de DMAE; estimándose que en España la incidencia de esta enfermedad es de aproximadamente 400 000 casos /año y de éstos 45,000 casos /año son de la forma neovascular o exudativa. También observaron un aumento de la prevalencia con la edad, el grupo entre los 60 a 65 años fue de un 0,7% y esto claramente se incrementa a un 5,7% en pacientes mayores de 75 años.

En general, los resultados en los distintos estudios epidemiológicos a nivel mundial son bastante homogéneos y muestran un aumento exponencial de la prevalencia en mayores de 65 años. Los estudios más destacados son Framingham Eye study (1980) con una incidencia de 2,5% en pacientes de 65 años, de 6,7% en pacientes de 70 años y 10,8% en paciente mayores de 75 años (12). En el estudio Beaver Dam Eye Study (1992), con una incidencia acumulativa a 5 años de 3,9% en pacientes de 43 a 54 años que aumentaba al 22.8% en pacientes mayores de 75 años (13). La prevalencia por sexo es bastante similar, aunque algunos autores proponen una posible mayor incidencia en las mujeres, aunque este hecho podría explicarse por la mayor esperanza de vida en este grupo (2-13). Los casos aumentan para las razas menos pigmentadas 2/1 (raza caucásica/ raza negra) (1-2,11-13).

Recientemente, en el año 2017, se ha publicado un meta-análisis sobre la prevalencia de la DMAE en Europa, realizando proyecciones al futuro hasta el 2040, donde establecen: una relación evidente entre DMAE y edad, por ejemplo: la prevalencia de MAE temprana a los 55-59 años es de un 3.5% (IC 95%; 2.1% -5%) aumentando a los > 85 años en un 17.6% (IC 95%; 13.6% - 21.5%) y lo mismo para la DMAE tardía de casi ser de cero en las edades más tempranas a aumentar hasta 9,8% en la edades más tardías. En general en mayores de 70 años la prevalencia de MAE temprana es de 13,2% (IC 95% 11.2%- 15.1%) y en la forma tardía del 3% (IC 95% 2.2% - 3.9%) (14) .

También separaron por grupos de estudios antes y después del 2006 (con la introducción de los anti-VEGF) y observan que la prevalencia de MAE temprana sigue la misma tendencia, pero parece ser que en la DMAE tardía existe una tendencia hacia la disminución (14) .

El análisis por género no encontró diferencias. Así mismo, en los resultados sobre compromiso visual se observa que no cambia para la DMAE geográfica (54,2% y 44,6%, respectivamente  $p=0,40$ ), pero la DMAE tardía sufre un decremento (79,8% y 66,2%, respectivamente  $p=0,026$ ), esto probablemente se deba a la implementación de estilos de vida saludables y el tratamiento anti-VEGF (14). Por último, en cuanto a las proyecciones al 2040, observan que la MAE temprana se mantendrá muy similar: de 15.0 millones en 2013 a 14.9 millones en el 2040, y que la DMAE tardía se incrementará en Europa de 2.7 millones en 2013 a 3.9 millones en el 2040. Indicándonos que la DMAE seguirá siendo un problema de salud pública entre los ciudadanos europeos. (14)

## 1.2 Clasificación de la Degeneración Macular asociada a la Edad

Los sistemas de clasificación de DMAE utilizados principalmente en los distintos estudios epidemiológicos son:

a) Sistema Wisconsin (1991) (15)

- M.A.E: Maculopatía asociada a la edad, que se caracteriza por la presencia de drusas poco definidas o reticulares en ausencia de signos de DMAE.
- D.M.A.E: Degeneración Macular Asociada a la Edad.
- DMAE Atrófica: área mayor de 175 micras con aparente ausencia del EPR, visualizándose los vasos coroideos.
- DMAE Neovascular: Desprendimiento del EPR, asociado a otros signos de DMAE o MNVSR (cicatriz, tejido glial, hemorragia, etc.)

b) Sistema de Clasificación Internacional (1995) (16)

- M.A.E: Presencia de drusas blandas o confluentes, drusas de límites bien o poco definidos, hiper o hipopigmentación del EPR asociada a drusas.
- D.M.A.E:
  - Geográfica: Zona bien definida circular u oval de 175 micras con ausencia de EPR o hipopigmentación.
  - Neovascular: Desprendimiento del EPR o retina neurosensorial asociado a maculopatía relacionado con la edad, membrana neovascular coroidea, cicatriz, tejido glial, hemorragia, etc.

c) Sistema de clasificación AREDS (2005), es la más utilizada en los estudios clínicos y la que hemos utilizado en nuestro trabajo (17).

- No M.A.E (categoría 1 AREDS): normal o drusas pequeñas escasas (< 63 micras de diámetro)
- M.A.E temprana (categoría 2 AREDS): que se caracteriza por la aparición de múltiples drusas pequeñas, algunas intermedias 63-124 micras en diámetro) o discreta alteración del epitelio pigmentario retiniano (EPR)
- M.A.E intermedia (categoría 3 AREDS): caracterizado por:

- Numerosas drusas intermedias
- Al menos una drusa grande (>125 micras)
- Atrofia geográfica que respeta fóvea.
- M.A.E avanzada o tardía:
  - Atrofia geográfica que afecta la fóvea
  - MNVSC: neovascularización coroidea, desprendimiento seroso y/o hemorrágico de la retina neurosensorial o EPR, exudados retinianos duros, proliferación fibrovascular sub-retiniana o sub EPR, cicatriz disciforme.

Siempre se ha considerado que la DMAE atrófica es más frecuente que la forma neovascular; aunque estudios realizados en Australia, Holanda y Estados Unidos muestran que la prevalencia varía, observando una relación 2:1 que disminuye a partir de los 85 años a favor de la DMAE neovascular (1,4). En España el grupo SEE publicó una mayor prevalencia general de DMAE neovascular, afectando a aproximadamente el 54% de los casos mientras que la forma atrófica fue de un 46% de los casos (2).

## **1.3 Factores de Riesgo**

### **1.3.1 Sociodemográficos**

#### **a) Edad**

Numerosos estudios concuerdan en el riesgo de padecer DMAE aumenta exponencialmente con la edad (2-20).

En el estudio de Framingham (12) se observó que el riesgo aumentaba 17 veces al comparar grupos de menor y mayor edad. El estudio BDES patrocinado por el US National Eye Institute, utilizó el censo de la población del estudio Beaver Dam, en Wisconsin y halló que el 30% de los individuos mayores de 75 años tenían signos de MAE temprana, el 23% del grupo no afecto desarrolló MAE en un periodo de 5 años, el 7,1% padecía DMAE a los 75 años o más mientras que el 0,1% y 0,6% en los grupos de edades comprendidas entre los 43 - 54 años y 55 - 64 años respectivamente (18).

b) Sexo

No se ha encontrado relación claramente significativa entre el riesgo de DMAE por sexo (1,4).

Aunque, en el estudio AREDS, que se considera el mayor ensayo clínico realizado con el objetivo de conocer la historia natural y los factores de riesgo asociados a la DMAE, encontró que las mujeres tenían más riesgo de padecer drusas intermedias (OR=1,20; IC 95%1.02-43), pero no se encontró relación con las drusas grandes y tampoco con las formas avanzadas (19).

Aunque muchos autores creen que la edad podría ser un factor de confusión que podría explicar los resultados heterogéneos encontrados en los estudios (8,14,20).

c) Raza o etnia

Los datos obtenidos hasta el momento sugieren que la MAE temprana es menos común en los pacientes de raza negra e hispanos si los comparamos con blancos no hispanos (2,4).

Estas diferencias encontradas podrían deberse a componente genético asociado a esta enfermedad o a la menor cantidad de melanina coroidea, que podría actuar como antioxidante por su capacidad de absorber los rayos luminosos (1).

d) Posición socioeconómica

Aunque parece ser que las personas con niveles bajos de educación e ingresos están relacionadas con una mayor morbilidad y mortalidad en distintas enfermedades, los resultados de MAE son heterogéneos, muchos de ellos no han demostrado clara relación; es posible que el nivel socioeconómico este asociado al estilo de vida que podría estar relacionado a MAE, sin embargo, esto todavía no ha sido demostrado (1,19).



### 1.3.2 Aspectos Oftalmológicos:

#### a) Error refractivo

Muchos estudios caso control observan una correlación entre MAE e hipermetropía, aunque esta asociación es débil se ha relacionado más con la forma temprana que tardía. Se presume que esta asociación podría ser causado por las diferencias mecánicas y estructurales en algunos ojos y que predispondría a padecer MAE (19,38-39,49).

#### b) Color de iris

Los niveles elevados de melanina en el ojo pueden ser protectores contra el daño oxidativo inducido por la luz sobre la retina, sin embargo, los resultados de los estudios publicados son inconclusos a este respecto. Iris oscuros podrían ser factor protector según ha sido publicado en algunos estudios, aunque esta asunción ha sido rechazada en otros estudios que sugieren que estos resultados podrían estar sesgados con la etnicidad (1,5-8,18).

#### c) Catarata y cirugía de catarata

Los resultados de los estudios que relacionan MAE con catarata son inconsistentes. En el Estudio BDES, se asoció el riesgo de MAE temprana y catarata nuclear pero no con la forma tardía, no se encontró tampoco relación con cataratas corticales ni sub capsular posterior, también se correlacionó un mayor riesgo en pacientes intervenidos de cirugía de catarata y progresión de MAE y desarrollo de DMAE tardía (21-23).

En el estudio AREDS II no se encontró tal asociación, por el contrario, se observó que todos los estadios de DMAE mejoraban significativamente de agudeza visual al ser intervenidos (24).

### 1.3.3 Conductas y Estilo de Vida

#### a) Tabaco

Existe una fuerte relación positiva entre el hábito de fumar con DMAE exudativa y no exudativa, parece existir una relación dosis respuesta, porque el riesgo relativo aumenta al incrementar el número de cajetillas/año (42). Dejar de fumar se ha relacionado con disminución del riesgo de progresión y haber dejado de fumar por más de 20 años el riesgo se equipará a los que nunca han fumado (1).

Entre los mecanismos patogénicos que podrían explicar esta relación, están los efectos adversos del tabaco en los lípidos disminuyendo la HDL e incrementando el fibrinógeno y la agregación plaquetaria, el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica que reduce el nivel en plasma de antioxidantes. En modelo animal se ha visto un aumento del tamaño y severidad de la membrana neovascular corioidea con el uso de nicotina (1,42,45).

#### b) Antioxidantes vitaminas y minerales

Como parte de la fisiopatogenia de la DMAE, el daño causado por la foto-oxidación y los radicales libres producto de la oxidación lipídica juegan un papel importante, ya que produce daño a nivel de las células fotorreceptoras y del epitelio pigmentario de la retina alterando su funcionamiento con el consiguiente desarrollo de DMAE (1,4).

El estudio AREDS, cuya fórmula estaba compuesta por óxido de zinc 80mg, cobre 2mg, vitamina C 500mg, vitamina E 400 UI y beta caroteno 15mg, demostró que los suplementos con antioxidantes pueden disminuir la progresión hacia la DMAE intermedia o avanzada en un 25% y la pérdida visual, aunque no prevenía la aparición de MAE temprana (4,8). También se encontró que una dieta alta en beta-carotenos aumentaba el riesgo de padecer cáncer de pulmón en fumadores y dosis altas de zinc podían ocasionar anemia y complicaciones renales y vesicales.

El estudio AREDS II (25), se llevó a cabo con el objetivo de sustituir los beta-carotenos por luteína y zeaxantina (además se ha visto que los beta-carotenos compiten por la

absorción de luteína y zeaxantina) y disminuir la dosis de zinc (80mg a 25mg), encontrándose que no tenía efecto en la progresión de DMAE el reducir la dosis de zinc ni añadir a la formula inicial acido grasos poliinsaturados (ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA)); por lo tanto la dosis actual recomendada es: vitamina C 500mg, vitamina E 400IU, luteína 10mg, zeaxantina 2mg, zinc 25mg o 80mg y cobre 2mg (que se añadió a la fórmula porque los niveles altos de zinc disminuyen la absorción de cobre por el organismo).

d) Consumo de alcohol

La evidencia hasta el momento sugiere que no existe una asociación directa o inversa entre el consumo de alcohol y desarrollo o progresión de DMAE (1).

e) Obesidad y actividad física

Se ha hallado una correlación entre la DMAE y la obesidad y grasa abdominal. Los individuos con un índice de masa corporal (IMC) entre 25 y 29 tenían un RR 2.32 (CI 95% 1.32- 4,07) de progresión a DMAE avanzada comparado con aquellos con IMC <25. También se observó que aquellos que practicaban alguna actividad física al menos tres veces por semana disminuían el riesgo de progresión en un 25% (1,4, 42).

f) Exposición a la luz

Los datos hasta el momento no apoyan una asociación entre la exposición a los rayos ultravioleta y el riesgo de DMAE. En el estudio BDES se notó un incremento de dos veces el riesgo de exposición solar y DMAE avanzada. Se evaluó a los 5 y 10 años de exposición, hallándose mayor riesgo significativo a los 5 años, pero no a los 10 años. Parece ser que demostrar esta asociación es bastante compleja y los resultados contradictorios (1,26).

g) Medicación

El riesgo de DMAE puede estar asociado con el uso de algunos medicamentos, aunque los estudios son poco concluyentes (27-28). Por ejemplo, se ha visto un riesgo aumentado en pacientes de toman Beta bloqueantes, aunque recientemente (2017),

se ha publicado que los betabloqueantes podrían disminuir el número de inyecciones e incluso tener efecto en la reducción del espesor macular (29-31).

Otros estudios, han publicado un riesgo aumentado hasta 2 veces en pacientes que toman aspirina al menos dos veces a la semana durante 10 días comparado a aquellos que no lo toman; otros contrariamente han encontrado un efecto protector; sin embargo, un meta-análisis que evaluó 171 000 pacientes no encontró asociación entre el uso de aspirina y riesgo incrementado de DMAE (32-33,35).

Así mismo se ha encontrado que el uso de estatinas podría disminuir el riesgo de neovascularización coroidea, sobre todo por su efecto anti-inflamatorio y sus propiedades antioxidantes más que por su efecto hipolipemiante (34,36).

Estas afirmaciones no han podido ser contrastadas en diferentes estudios, ya que los resultados son contradictorios.

### **1.3.4 Factores Cardiovasculares**

Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tales como: aterosclerosis, ictus y claudicación asociados a padecer DMAE o a su progresión son heterogéneos; así mismo no se ha podido establecer una asociación entre tensión arterial y DMAE (37,44,47-48). Por otro lado, se ha encontrado una posible relación entre el nivel de colesterol, el consumo de ácidos grasos saturados con DMAE exudativa; también se ha descrito una relación inversa entre nivel sérico de HDL y DMAE exudativa, aunque algún estudio contradice estos resultados que han publicado una relación directa, es decir a mayor HDL mayor riesgo (4,46). No se ha encontrado relación con la diabetes y tampoco con la hiperglicemia (1).

### **1.3.5 Factores hormonales**

Los estrógenos podrían tener un factor protector en DMAE, aunque tampoco está muy claro y se requieren mayor número de estudios que confirmen esta relación (1,4).

### 1.3.6 Factores Inflamatorios

Diversos estudios sugieren que la inflamación juega un rol en la patogénesis de las drusas y la DMAE. El examen de muestras de tejido de detritus celulares del EPR que se encuentran atrapados en la lámina basal del EPR y la membrana de Bruch muestran una respuesta inflamatoria crónica que puede generar la formación de drusas.

Además se ha visto que la inflamación juega un rol en la génesis de neovascularización que se encuentra en estadios avanzados de DMAE. La proteína C- reactiva, es un marcador de inflamación sistémica y numerosos estudios han visto que este marcador se encuentra significativamente elevado en personas con DMAE avanzada (40-41,43).

### 1.3.7 Factores genéticos:

Hasta el momento, los genes que se han implicado con la DMAE son el factor de complemento H (CFH) y el LOC387715, junto con otros genes relacionados con el sistema inmune como C2-FB (1,4). Los pacientes homocigotos para el gen Y402H del CFH localizado en el cromosoma 1q31, poseen un riesgo incrementado de 7,4 veces de DMAE, así también la variante A69S dentro del gen de la susceptibilidad de la maculopatía asociada a la edad 2 (ARMS2) en el cromosoma 10q26 (41). El factor de complemento H es un regulador del sistema de complemento que se une al factor C3B, factor clave en la regulación del sistema inmune innato (8).

También se ha visto implicado la alteración a nivel del gen de la secuencia promotora del factor de requerimiento de alta temperatura 1 (HTRA1). Otros factores asociados con anomalías del factor de complemento y progresión de DMAE son una elevada velocidad de eritrosedimentación globular (VSG), la proteína C reactiva (PCR) y el tabaco (40).

Asimismo, se ha descrito mutaciones en el gen del factor de crecimiento vascular endotelial A (VEFGA) y del receptor del factor de crecimiento vascular endotelial 2 (VEGFR2), que han sido implicados en la patogenia de la NVC en la DMAE (102).

No obstante, se ha analizado si estas alteraciones genéticas están relacionadas con la respuesta al tratamiento en la DMAE neovascular, obteniendo resultados contradictorios.

Rigurosos análisis a gran escala no han hallado asociación entre genotipo y la respuesta anatómica, determinada por el grosor macular central, por lo que se sugiere que existen otros factores genéticos que faltan estudiar o que es una combinación de diversos mecanismos patogénicos (hereditarios, ambientales e inflamatorios) los que están relacionados con la DMAE y su progresión (1,4,8,40, 102,108).

## **1.4 Evolución Natural de la DMAE:**

La manifestación clínica visible más temprana de la DMAE son las drusas y las alteraciones pigmentarias que yacen sobre la mácula. Las drusas son depósitos focales de detritus extracelulares típicamente localizados entre el EPR y la membrana de Bruch que se pueden clasificar por su tamaño y contorno (8).

Las drusas pequeñas, son aquellas que miden  $<63\ \mu\text{m}$  no son indicativas de DMAE y pueden encontrarse en individuos jóvenes y adultos de mediana edad. Las drusas intermedias, miden entre  $63\text{-}125\ \mu\text{m}$  y las drusas grandes  $>125\ \mu\text{m}$  son características de la DMAE y se localizan dentro del área macular (17,19, 50).

Las drusas grandes y blandas cuyos contornos son imprecisos pueden ser tan grandes que producen desprendimientos focales del EPR (8).

Las drusas reticulares o pseudodrusas están asociadas a DMAE y se cree que son factor predictivo de progresión. Suelen tener un color amarillo, forma oval o redondeada con un diámetro entre  $125\text{ a }250\ \mu\text{m}$ . Están definidas como depósitos druseinoides subretinianos, su importancia destaca en que podrían ser un factor de riesgo importante para desarrollar una forma avanzada de DMAE que es la atrofia geográfica (1,4).

Otros hallazgos de la DMAE son la hiperpigmentación focal del EPR que se observa como áreas focales de pigmento grisáceo o negro (8,50).

Aunque las drusas son la primera manifestación visible de la DMAE, podrían no ser la primera expresión de esta enfermedad. Los pacientes con DMAE temprana refieren problemas para la adaptación en la oscuridad, es decir de pasar de un ambiente iluminado

a otro más oscuro, sin que exista afectación de la visión central. Lo que sugeriría que la primera manifestación sería la alteración de los bastones en la retina (1,50).

Para entender mejor la historia natural de la DMAE, seguiremos la clasificación propuesta por el estudio AREDS, que consta de 4 categorías: sin cambios aparentes de DMAE (categoría 1), forma temprana (categoría 2), forma intermedia (categoría 3) y forma tardía o avanzada (categoría 4) (17, 26).

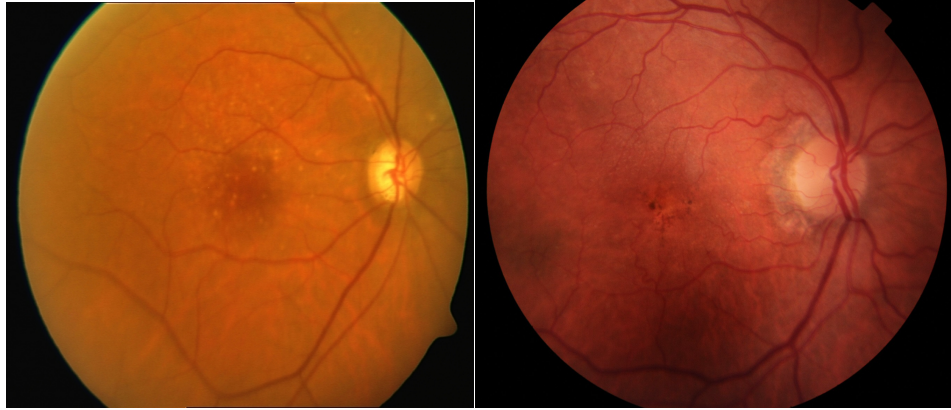
#### a) DMAE temprana

Se caracteriza por drusas pequeñas ( $>63\mu\text{m}$ ) o algunas medianas ( $63\text{-}125\mu\text{m}$ ) y con cambios del EPR mínimos o ninguno. Pacientes que recaen en esta categoría, se ha observado que tienen un bajo riesgo de progresión a la forma avanzada de DMAE. Un estudio con 10 años de seguimiento publicó que pacientes con drusas pequeñas o medianas tenían un riesgo del 15% de desarrollar drusas grandes durante el seguimiento (1,18).

#### b) DMAE intermedia

Los pacientes que recaen en esta categoría tienen un riesgo de progresión a DMAE avanzada. El estudio AREDS lo define como drusas medianas numerosas ( $63\text{-}124\mu\text{m}$ ) o una o más drusas grandes ( $<125\mu\text{m}$ ) e uno o ambos ojos. Este mismo estudio encontró que los pacientes con drusas grandes en un ojo tenían una tasa de desarrollo del 6,3% a 5 años, mientras que si presentan drusas grandes múltiples en ambos ojos el riesgo aumenta a 26% en 5 años.

En el estudio de extensión AREDS a 10 años se observó que los pacientes con drusas medianas en un ojo desarrollaban drusas grandes en el 37% de los casos y si estaba presente en ambos ojos el riesgo aumentaba a un 71%. Por último, se halló que pacientes con drusas medianas tenían un riesgo del 14% de progresión a DMAE avanzada (25) **(Figura 1)**.



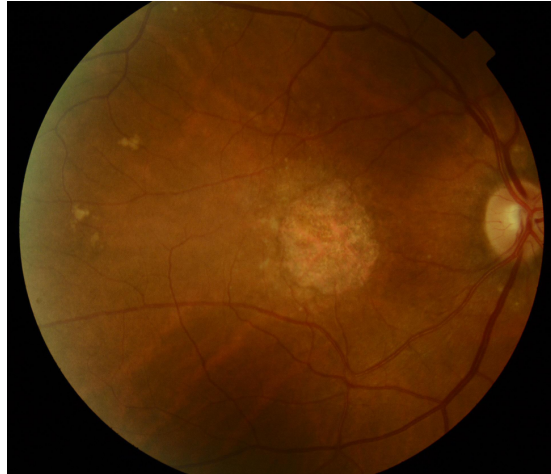
**Figura 1.** A la derecha, drusas yuxtamaculares de tamaño intermedio. A la izquierda, cambios pigmentarios en fovea. Ambos casos compatibles con una DMAE intermedia.

c) DMAE tardía o avanzada

En esta categoría recaen tanto la forma de atrofia geográfica que afecta el centro de la mácula con un área de al menos 175  $\mu\text{m}$  y la forma neovascular o exudativa. Estos pacientes suelen presentar diferentes grados de compromiso de la agudeza visual. El segundo ojo se ve afectado en el 35-50% de los casos a los 5 años según resultados publicados en el estudio AREDS (8,25).

Los pacientes con atrofia geográfica central, suelen tener zonas bien demarcadas de atrofia del EPR y la coriocapilar, también se puede asociar con cambios pigmentarios o drusas que rodean las placas de atrofia. La agudeza visual se suele afectar de forma más lenta y de menor severidad que en los pacientes con DMAE neovascular, sin embargo, si la atrofia compromete la parte central de la fovea, que ocurre en el 10% de los pacientes la visión puede caer a 0,1 o peor (1,25,50). Los pacientes con zonas de atrofia que respetan la parte central de la fovea pueden mantener una relativa buena agudeza visual a distancia viéndose casi siempre comprometida la visión cercana como la lectura (8) **(Figura 2)**.





**Figura 2.** DMAE avanzada forma atrofia geográfica que afecta la zona macular

La DMAE neovascular, suele provocar una rápida e importante pérdida de la agudeza visual, que sin tratamiento conlleva a la ceguera legal. Se caracteriza por la formación de neovasos en la coroides que forman una membrana neovascular entre la membrana de Bruch y el EPR, éstos pueden producir exudación que generará desprendimiento del neuroepitelio o epitelio pigmentario que puede ser hemorrágico o seroso, presencia de líquido intrarretiniano, quistes intrarretinianos causados por la disfunción de la barrera hematorretiniana y si se rompe la membrana hacia cavidad vítrea puede producir hemorragias sub-hialoideas importantes o hemovitreo (1,4,8).

Finalmente, la membrana neovascular puede evolucionar hacia una fase de inactividad que conlleva a la formación de una cicatriz fibrovascular disciforme con una grave afectación de la visión central (1,4,50).

## **1.5 Patogenia de la DMAE:**

Las diferentes estructuras en la retina sufren cambios fisiológicos con el envejecimiento, el conocer estos cambios nos permitirá un mejor entendimiento de la patogenia de la DMAE.

### 1.5.1 Cambios Fisiológicos en la retina con el envejecimiento:

En el fondo de ojo se observa que con la edad se va perdiendo el reflejo foveal o foveolar. También se observa un fondo atigrado que incrementa con la edad y es debido a una irregularidad del EPR; hay disminución del flujo sanguíneo y de los capilares maculares y disminución del número de arteriolas y vénulas peri-foveolares, así como pérdida de células ganglionares que se observa como un halo de atrofia peripapilar. Muchos aspectos de la función y agudeza visual van disminuyendo con la edad, incluyendo la adaptación a la oscuridad, estereopsis, sensibilidad al contraste, sensibilidad a los halos y el campo visual (4). La percepción de los colores, así como la densidad de pigmento a nivel de los conos disminuyen (50). Todos estos cambios hacen que sea difícil definir la normalidad en términos de función visual en estos pacientes. Si valoramos de forma más detallada los cambios que suceden con la edad en cada estructura de la retina y coroides podremos encontrar:

#### a) Fotorreceptores

La capa de conos y bastones se modifican de manera diferente con la edad, en los conos no se produce una disminución en su densidad con el paso del tiempo, al contrario de lo que ocurre en la capa de bastones, en la que se produce una alteración en su capa externa alterando la fagocitosis y provocando acúmulo de material en la superficie del epitelio pigmentario. También se produce una disminución en la densidad de las células ganglionares (8).

#### b) Epitelio Pigmentario

Las células del EPR son las encargadas de absorber los discos de los fotorreceptores que son digeridos por los conos de noche y los bastones de día, cualquier residuo que se acumule lo hace en forma de lipofusina. También se encargan de retirar el material de otras células pigmentarias y de los fotorreceptores. El EPR es indivisible por lo que con el paso de los años va acumulando lipofusina en su interior (4,8). La radiación, el metabolismo del oxígeno y los radicales libres dañan moléculas del segmento externo de los fotorreceptores, produciendo la inactivación enzimática que contribuye a la producción de residuos en los bastones. Con la edad disminuye la

población de fotorreceptores y del EPR, siendo lo más llamativo el acúmulo de material anormal en la membrana basal del EPR (1).

c) Membrana de Bruch

Es una lámina que se encuentra en la parte más interna de la coroides, presenta una zona de colágeno interna y otra capa elástica externa. La membrana de Bruch aumenta de espesor con la edad de 2mm en la primera década de la vida a 4,7mm en la décima década de la vida. La acumulación de residuos en la membrana de Bruch coincide con la acumulación de lipofusina en el EPR que produce un aumento del colágeno, degeneración de la elastina y depósitos lipídicos en la capa de colágeno (1,4).

d) Coroides

Con la edad se produce una disminución del flujo sanguíneo corioideo como consecuencia de la disminución del volumen sanguíneo a ese nivel, esto ocurre por una disminución a nivel del calibre a expensas de la capa intermedia de los vasos corioideos de mediano tamaño. Todo esto origina un adelgazamiento de la coroides que disminuye su grosor de 200 mm al nacer a 80 mm a los 90 años (1,4,8).

### 1.5.2 Cambios asociados al inicio y progresión de la DMAE:

En la DMAE las estructuras que principalmente se encuentran comprometidas son: el EPR, la membrana de Bruch, la capa de fotorreceptores y la coroides (1,4,8).

Se propone que la patogenia de la DMAE se asemeja a la de la aterosclerosis, en ambas se observa un depósito anómalo de lípidos como las lipoproteínas principalmente la apolipoproteína B (46). Conocemos, por ejemplo, que las drusas están compuestas en un 40% por lípidos, los detritus o desechos celulares también están compuestos principalmente por lípidos (8). Estos desechos celulares forman una especie de membrana basal por debajo del EPR entre la membrana plasmática y la membrana basal que se denomina depósito laminar basal que puede ser incipiente o avanzado según el grado de afectación del EPR, observándose en la forma avanzada una degeneración progresiva del

EPR. Estos depósitos en un principio son de forma parcheada que podría corresponder con cambios fisiológicos propios del envejecimiento, pero que luego se distribuyen de una forma difusa, siendo esto el hallazgo principal de la DMAE (1).

Continuando con las similitudes entre la DMAE y la aterosclerosis, se postulan cambios hemodinámicos e incremento de la resistencia coroidea, producidos por el acúmulo de lípidos en la esclera y resto de tejidos oculares ocasionando su rigidez, esto provoca un aumento en la resistencia de los vasos coroideos disminuyendo la facilidad para eliminar las lipoproteínas que se acumulan en el EPR y membrana de Bruch (46-49).

Los fotorreceptores de los segmentos externos se renuevan constantemente y una función del EPR es fagocitarlos mediante la degradación lisosomal. La lipofuscina es un pigmento granular producto de esta digestión lisosomal. Se ha asociado a la acumulación de lipofuscina con degeneración neuronal, siendo este el principal mecanismo hacia la progresión en la DMAE atrófica o geográfica (8,50).

### 1.5.3 Cambios en la DMAE neovascular

Como se ha mencionado anteriormente, la génesis de la DMAE recae principalmente en los cambios que se producen a nivel de los fotorreceptores, la membrana de Bruch y el EPR.

El primer factor asociado a DMAE neovascular son las drusas blandas, que representan la acumulación focal de desechos membranosos (depósitos lineales basales). Como conocemos, estas drusas pueden confluir desarrollando desprendimientos del EPR de tipo drusenoide o seroso, generalmente son grandes y pueden actuar como factor angiogénico indirecto al atraer macrófagos a la coroides.

Se han propuesto diversas hipótesis sobre la etiopatogenia de la DMAE exudativa o neovascular, una de ellas son la angiogénesis y la otra es la teoría vascular (8). La angiogénesis es el mecanismo principal de la DMAE neovascular y representa una respuesta programada al daño y la inflamación que se observa en esta patología. Existe evidencia científica que sugiere una alteración en los factores de crecimiento vascular en la coroides, estos son el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) que activa el

crecimiento vascular y el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) que lo suprime (1). El EPR es el encargado de controlar esta respuesta, se desconoce el factor principal que altera esta respuesta promoviendo el crecimiento vascular. Se cree que los cambios degenerativos asociados a la edad conllevan al engrosamiento de la membrana de Bruch ocasionando una reducción del aporte metabólico y de la oxigenación, esto promueve el crecimiento de nuevos vasos a partir de un lecho vascular establecido que origina la neovascularización coroidea (NVC) (50). Ésta se caracteriza por la proliferación de células endoteliales que migran a través de la matriz extracelular, la formación de tubos endoteliales y la maduración vascular (1,8). Luego se produce una disrupción en la integridad de la matriz extracelular, sobre todo a nivel de la membrana de Bruch, su disrupción es el resultado de factores exógenos (como la disrupción mecánica provocado por la rigidez) y factores endógenos (como la excesiva proteólisis, el ataque inmune que se produce con la activación del complemento, principalmente el factor de complemento 3 y el factor de complemento H, aunque no está claro si la cascada del complemento está inhibida o sobre activada y cuáles son los componentes principales implicados) (41). La discontinuidad en la membrana de Bruch permite que las células endoteliales anómalas migren al espacio sub-EPR formando vasos inmaduros que exudan, son tortuosos y que se pueden extender al espacio sub-retiniano. Además, estos vasos pueden sangrar, culminando en la formación de una cicatriz fibrovascular (4).

La teoría vascular propone una obliteración de la coriocapilar secundaria a aterosclerosis que lleva a la hipoxia focal del EPR y secundariamente la proliferación neovascular en su forma exudativa (1,8).

## 1.6 Hallazgos clínicos de la DMAE

Los hallazgos clínicos en la DMAE son variados. En los estadios precoces se suelen observar drusas y cambios pigmentarios, que han sido mencionados ampliamente en el apartado de historia natural de la DMAE. En los estadios avanzados, cuando se genera la neovascularización coroidea, se puede observar desprendimiento del EPR, desgarros del EPR y atrofia geográfica (1). Por lo tanto, la DMAE, es una enfermedad crónica y evolutiva y cada fase o estadio se diferencia por los hallazgos clínicos.

En general los síntomas principales de la DMAE que podemos encontrar son:

- Asintomáticos: DMAE incipiente o intermedia.
- Disminución de la agudeza visual progresiva o abrupta
- Escotomas
- Metamorfopsias, micropsias
- Dificultad para la lectura, reconocer caras, coser, ver la hora.
- Alteración de la percepción de los colores.

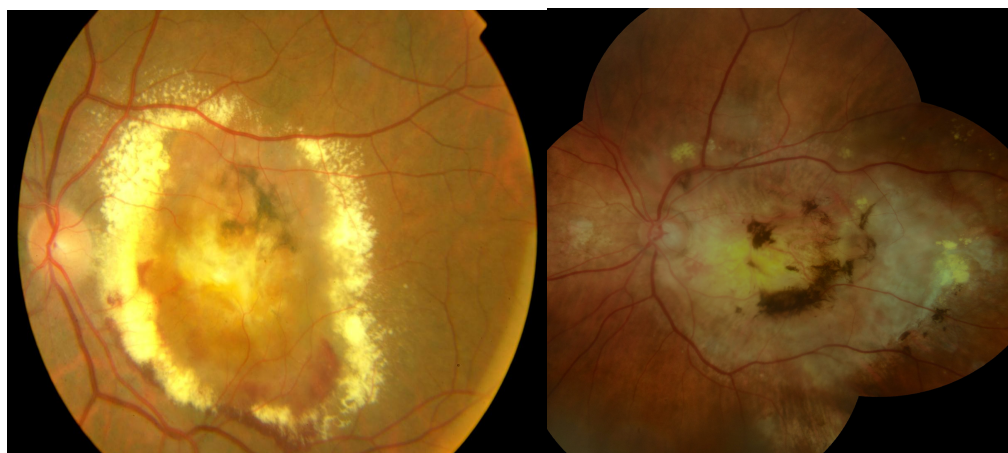
Estos síntomas son más característicos de la DMAE avanzada, y se acompañan de hallazgos clínicos como acumulación de fluido sub-retiniano o intrarretiniano, sangre o destrucción del EPR o de los fotorreceptores por tejido fibroso o fibrovascular (8). En algunos pacientes con DMAE, se puede evidenciar la NVC como un tejido sobre- elevado gris-verdoso con desprendimiento de la retina neurosensorial. En otros, se puede observar la presencia de sangre o lípidos con desprendimiento de la retina neurosensorial, que indicaría en un paciente mayor alta probabilidad de DMAE avanzada (4). La elevación del EPR conocido como desprendimiento del EPR (DEP), también nos sugiere la presencia de NVC. Pliegues a nivel del EPR que se observan a través de una elevación del EPR también indican presencia de NVC (1).

Los desprendimientos del EPR, son elevaciones del EPR, en forma de cúpula con bordes precisos, que si se transiluminan podrían estar llenos de fluido seroso, también pueden estar acompañados de atrofia del EPR, o un aspecto reticulado que es indicativo de cronicidad y no suele tener significado pronóstico (4). Si va acompañado del líquido sub-retiniano o neurosensorial, presencia de exudación lipídica, sangre y pliegues en la coriocapilar son indicativos de NVC (1).

El hemovitreo y la hemorragia subretiniana masiva, que es cuando la hemorragia se tiene un diámetro mayor a 4DP y se extiende por fuera de las arcadas vasculares, son complicaciones poco frecuentes de la DMAE neovascular. También se puede observar rupturas a nivel del EPR, a menudo asociado a DEP seroso o fibrovascular. Cuando existe ruptura del EPR, la parte libre del EPR se retrae y se enrolla hacia el tejido fibrovascular (1).

El estadio final, de la NVC es la presencia de una cicatriz disciforme, que puede o no estar

formada por un complejo fibrovascular y la NVC puede seguir avanzando en los bordes de ésta, produce una disrupción en el EPR, esto nos permite observarla clínicamente como una lesión blanco amarillenta, puede provocar un desprendimiento de retina focal si exuda, o aparentar una lesión tumoral; si presenta mucha exudación lipídica se asemeja a la enfermedad de Coats conocida como “La respuesta senil de Coats”. Si afecta la fóvea producirá un importante deterioro de la agudeza visual, generalmente  $< 0,1$  comprometiendo severamente la capacidad para la lectura (1,4) **(Figura 3).**



**Figura 3.** A la derecha, DMAE exudativa con gran componente exudativo y fibrovascular, respuesta senil de Coats. A la izquierda, DMAE avanzada, con cicatriz disciforme

Existen dos entidades clínicas distintivas, que están consideradas dentro de la DMAE neovascular, pero con patogenia y comportamiento clínico característico que las diferencia, éstas son la Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP) y la Vasculopatía Polipoidea Coroidea.

#### - Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)

Es el término que se utiliza para describir la presencia de neovascularización de inicio intrarretiniana en los pacientes con DMAE neovascular. Su prevalencia se ha situado en el 10-15% de los casos de DMAE y en el 25% de los casos de NVC oculta o mínimamente clásica.

Suele afectar a individuos blancos, de edad avanzada, generalmente bilateral (el 80%

se afecta al año y el 100% a los 3 años), parece ser más frecuentes en mujeres (90%). La proliferación neovascular se inicia en su forma precoz a nivel de la retina que luego desarrolla una anastomosis retino-retiniana y progresión hacia el espacio sub-retiniano y anastomosis retino-coroidea, esta forma característica de progresión, ha permitido la clasificación de esta entidad en 3 estadios definido por Yannuzzi y colaboradores (51):

- I. Proliferación de capilares intrarretinianos, neovascularización intrarretiniana.
- II. Neovasos subretinianos con (IIB) o sin (IIA) DEP.
- III. Anastomosis retino-coroideas.

Las manifestaciones clínicas incluyen: hemorragias pre e intrarretinianas, exudados duros, edema intrarretiniano con formación de quistes subfoveales y DEP.

La lesión inicial suele ser extrafoveal, aunque no ha sido descrito a nivel del haz papilomacular o retina periférica, es característico la presencia de múltiples drusas blandas en polo posterior (1).

- Vasculopatía Coroidea Polipoidea Idiopática (VCP)

Esta forma de DMAE se caracteriza por la presencia de capilares coroideos anómalos, y no por formación de neovasos coroideos a diferencia de la DMAE.

Se observa una dilatación de tipo aneurismático o sacular que se denomina pólipo, término acuñado por L. Yannuzzi en 1990, que se origina por una hialinización de los vasos coroideos que se asemeja a la arterioesclerosis producida en pacientes con hipertensión arterial.

Esta patología es más frecuente en población afroamericana, hispanica y asiática (52). En España, Torron y col. en el año 2004 (53), observan en un 3,2% de VCP en 250 pacientes estudiados, en Japón. Así también, Gomi y col. en el año 2008 (58), hallan una frecuencia de 36% de 93 pacientes estudiados.

Se ha observado una asociación genética con la NVC como con el gen ARMS2 y el gen del factor de complemento 3, aunque también se ha hallado el gen de la elastina como



un hallazgo distintivo y aumento de la susceptibilidad de padecer esta patología en pacientes portadores. Así comparte factores de riesgo con la NVC como el tabaco y la diabetes, aunque la hipertensión arterial sólo se ha asociado a esta entidad y se corrobora con los hallazgos anatómo-patológicos (4,8).

Las manifestaciones clínicas son: elevación nodular rojo-anaranjada que protruye a nivel del EPR, asociada a exudación y hemorragia con DEP y desprendimiento neurosensorial retiniano (DNS). Se localizan en el área macular en el 69,5% de los casos, en el área de la arcada vascular retiniana temporal en el 15% y en el 4,5% en el haz papilomacular, también puede estar localizado en la media periferia retiniana (1,4,52).

El Grupo de estudio japonés ha clasificado la vasculopatía coroidea Polipoidea en:

- I. Quiescente: Pólipos en ausencia de fluido o hemorragia.
- II. Exudativa: Exudación sin hemorragia: DEP, DNS, exudación lipídica
- III. Hemorrágica: Hemorragia con o sin exudación (54).

Zou y col (55), publicaron la evolución natural de estas lesiones, con un periodo de seguimiento de un año, observando que sin tratamiento la hemorragia y la exudación se incrementaban en el 29,4% y podía disminuir en el 49%; la agudeza visual mejoraba en el 21%, se estabilizaba en el 41% y disminuía en el 37%; las lesiones polipoideas no se modifican en el 35%, disminuían en el 25% y aumentan en el 25%.

## 1.7 Técnicas de Diagnóstico

### 1.7.1 Angiografía Fluoresceínica (AGF)

La fluoresceína sódica, que es el colorante utilizado en esta prueba, es una pequeña molécula (376,27 daltons) altamente soluble en agua, es excretada por el riñón y las reacciones adversas asociadas son extremadamente raras. El colorante difunde a través de los vasos fenestrados de la coriocapilar, pero no cruza la barrera hematorretiniana interna o externa, por lo que cualquier alteración en estas barreras que obstruya el flujo

sanguíneo o cambie la pigmentación normal del EPR causará anomalías en esta prueba (57-59).

La angiografía Fluoresceínica es considerada hasta el momento actual la prueba estándar y debe realizarse en todo paciente que sospechemos de una NVC, aunque es posible que quede relegada, con los nuevos avances en tomografía de coherencia óptica como veremos más adelante (1,60).

Esta prueba nos aporta información sobre el estado de perfusión o crecimiento de la NVC, así como de la integridad de la barrera hematorretiniana, nos define el tipo de NVC (clásica u oculta), el comportamiento (bien definida o pobremente definida), la composición (predominantemente clásica, o mínimamente clásica, clásica, oculta o hemorrágica) y la localización de la NVC con respecto a la zona avascular de la fovea (59,68).

Las lesiones se clasifican angiográficamente de la siguiente manera:

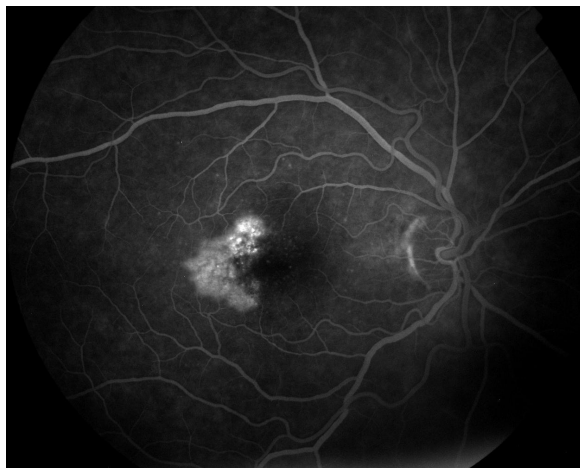
a) Neovascularización coroidea clásica

Consiste en una lesión bien delimitada y focal cuya área de hiperfluorescencia suele ser bien reconocida en las fases tempranas de la angiografía. En las fases tardías se demuestra un incremento del tamaño y grado de la fluorescencia, que puede diluirse en presencia de DEP o líquido sub-retiniano. Se acompañará de focos hipofluorescentes en presencia de hemorragia, pigmento o fibrosis. Con estos hallazgos angiográficos se ha distinguido dos tipos de NVC clásica: predominantemente clásica, cuando la membrana ocupa más del 50% de toda lesión y mínimamente clásica, cuando la membrana coroidea ocupa menos del 50% de los componentes de la lesión (58).

b) Neovascularización coroidea oculta

En este tipo se observan dos formas de comportamiento en la angiografía. El primero, que se denomina DEP fibrovascular se aprecia en tiempos tempranos 1-2 minutos como una elevación irregular del epitelio pigmentario acompañado de punteados irregulares hiperfluorescentes, los bordes pueden o no presentar escape en fases tardías que se enmarcan como una colección de fluoresceína dentro del tejido fibrovascular o se diluye en el espacio sub-retiniano sobre el complejo fibrovascular.

El segundo comportamiento se caracteriza por la presencia de escape tardío de la fluorescencia de una fuente no determinada, que indica el escape tardío coroideo en el cuál no se identifica una NVC clásica o un complejo fibrovascular, generalmente se observa como una mancha de bordes imprecisos hiperfluorescente que se diluye en el espacio sub-retiniano delimitado por la mancha (56,59) **(Figura 4)**.



**Figura 4.** AGF de OD muestra MNV tipo oculta, se observa aumento de hiperfluorescencia tardía más acusada en la parte superior y bordes imprecisos.

- Otras formas de comportamiento: (1,4,8)

Diferenciar los componentes de la lesión en sí misma es importante para una adecuada interpretación de la fluoresceína. Entre los componentes de la lesión se puede diferenciar cuatro principales hallazgos:

- i. Hemorragia, que produce bloqueo de la fluorescencia.
- ii. Tejido fibroso o pigmento que también provoca bloqueo de la fluorescencia impidiendo la visualización de la MNV.
- iii. Desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEP), del cual podemos encontrar diferentes patrones, si es fibrovascular como se ha descrito antes, el aspecto es de moteado hiperfluorescente inicial y bordes irregulares en etapas intermedias; si se trata de un DEP seroso mostrara una hiperfluorescencia brillante y uniforme en la fase inicial, de bordes delimitados y regulares en fases intermedias y escaso escape tardío, estos

hallazgos hacen que sea difícil localizar si existe una MNV. A diferencia del DEP fibrovascular que es un tipo de MNV oculta, el DEP hemorrágico que producirá bloqueo de la fluorescencia coroidea y el DEP drusenoide que destaca por una hiperfluorescencia débil a diferencia del DEP seroso y no progresa a una hiperfluorescencia brillante durante tiempos tardíos.

iv. Cicatriz de la NVC, que tanto tiñe como bloquea la hiperfluorescencia.

c) Proliferación Angiomatosa retiniana

Se manifiesta como una forma oculta de MNV con DEP, hemorragias perilesionales, edema intrarretiniano, edema macular quístico sub-foveal y DNS.

En el estadio inicial la AGF muestra un área focal de tinción correspondiente con la NVC intrarretiniana, que puede tener el aspecto de un MNVC clásica con o sin edema en tiempo tardíos. En estadios más avanzados, se mostrará como una MNVC oculta o mínimamente clásica. Con frecuencia es característica la hiperfluorescencia focal inicial en el área de NVC acompañada de una hiperfluorescencia tardía homogénea redondeada en el área del DEP que oculta todo el proceso (51).

d) Vasculopatía Coroidea Polipoidea

Esta entidad se visualiza mejor con la angiografía verde de indocianina que con la AGF, ya que la patogenia se encuentra a nivel de la vasculatura coroidea; así vemos que en la actualidad el verde de indocianina se ha vuelto la prueba de imagen estándar en estos casos. La AGF nos informará de la extensión y las alteraciones del DEP, de las dispersiones pigmentarias asociadas, y se observan los efectos de pantalla provocados por las hemorragias coroideas. Rara vez podremos localizar los pólipos con la AGF (52).

### 1.7.2 Angiografía con verde de indocianina (AVI)

La AVI utiliza la tinción de tricarbocianina que tiene propiedades hidrofílicas y lipofílicas, el peso molecular es de 775 daltons. Al disolverse en solución salina forma polímeros si la concentración de la solución es alta y monómeros si es baja, por esto se diluye en agua. Se

excreta a través del hígado y la bilis. Las reacciones adversas son similares a las observadas en la AGF. Las propiedades biofísicas del AVI hacen que sea útil para la exploración de la circulación coroidea; presenta mejor penetración a través del EPR, melanina, pigmento xantófilo y sangre. Estas propiedades hacen que sea posible la visualización de la NVC bajo sangre y exudación de desprendimientos del EPR, diferenciando el componente seroso del componente vascular, para dirigir el tratamiento con láser o terapia fotodinámica (1).

El AVI reclasifica a la NVC en 3 tipos morfológicos diferentes: el punto focal o “punto caliente”, como placas (bien o pobremente definidas) y mezcla (combinación de ambos). Las lesiones se pueden localizar en el borde de la lesión (punto marginal), encima de la lesión (punto sobresaliente) y a una distancia de la lesión (punto remoto) (1).

### a) NVC clásica en AVI

Este tipo de NVC es mejor delimitada por la AGF, la AVI no ofrece información adicional a menos que coexista una NVC oculta. No es la prueba que se utilice en estos casos de forma rutinaria.

### b) NVC oculta en AVI

Se utiliza sobre todo en casos de duda con la AGF u OCT y ayuda en el diagnóstico diferencial. Es una técnica diagnóstica muy útil para evaluar los casos de NVC asociada con DEP (seroso o hemático), si es seroso sin NVC se mostrará hipofluorescente durante toda la prueba y si es de causa neovascular se evidenciará casi siempre (96%) un punto o placa hiperfluorescente.

### c) Proliferación Angiomatosa Retiniana en AVI

En fases tempranas nos permite identificar las anastomosis retino-retinianas y los vasos aferentes y eferentes. También identifica puntos calientes únicos o múltiples en el nivel de la NVC. Todo esto permitirá la mejor opción terapéutica y seguimiento de estos casos (4, 51).

### d) Vasculopatía Coroidea Polipoidea Idiopática en AVI

Las lesiones vasculares pueden simular una NVC oculta o mínimamente clásica en la AGF, además típicamente se acompañan de DEP grandes y hemorrágicos o con gran exudación que dificultan la visualización de la NVC en la AGF (52, 59).

Los hallazgos característicos en la AVI son: la presencia de nódulos únicos o múltiples hiperfluorescentes que sobresalen de la circulación coroidea en los 6 minutos tras la inyección del colorante que pueden o no estar asociados a una rama de red vascular (1,52).

La AVI nos ayuda a esclarecer lesiones que con la AGF no son visibles como en la NVC oculta acompañada de DEP serosos o hemorrágicos y exudación; en la proliferación Angiomatosa retiniana y en la vasculopatía coroidea polipoidea idiopática es la prueba estándar; así mismo nos sirve como guía en el caso de tratamiento con láser o terapia fotodinámica y nos ayuda en el diagnóstico diferencial como por ejemplo con una corioretinopatía serosa central (4).

### **1.7.3 Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)**

La tomografía de coherencia óptica, es actualmente una herramienta fundamental en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con DMAE. Permite obtener imágenes transversales con gran resolución y precisión, que permite evaluar cambios en la retina y sus capas, así como estructuras adyacentes a nivel de la macula (61). Con esta técnica es posible valorar la presencia de fluido subretiniano, intrarretiniano, o presencia de tejido en estos espacios, desprendimientos o roturas del EPR, hemorragias y su localización, presencia de neovascularización coroidea y su localización, siendo todo estos son componentes de la DMAE exudativa (1). Es posible distinguir y entender las diferencias entre membranas clásica, ocultas, proliferación Angiomatosa retiniana, pólipos y cicatrices disciformes (62).

Las imágenes son presentadas con colores, según su reflectancia a la luz, los tejidos que más la reflejan son representadas con color blanco o rojo, mientras que los que menos lo hacen son de color azul o negro y los de reflectancia moderada aparecen como amarillo o verde o en escala de grises para diferenciar las distintas capas; así por ejemplo tenemos que el vítreo trasmite la luz sin reflejarla por lo que se observará de color negro, la

coriocapilar y la coroides son altamente reflectivas al ser vasculares que limitan su penetración a capas más profundas, los vasos sanguíneos también se reconocen por su alta reflexión (1,61).

La resolución de las imágenes por OCT ha ido mejorando notablemente, tenemos la OCT de dominio temporal (TD-OCT) de alta definición que nos permite obtener imágenes de alta calidad (6-9mm), la OCT de dominio espectral (SD-OCT) que presenta la imagen en tres dimensiones y mejora la calidad (10mm).

Igualmente tenemos la OCT con fuente de barrido ("swept-source"), que permite una excelente calidad visual de las estructuras que se correlacionan bastante bien con la histología y amplía el área de estudio (12mm), es de más rápida ejecución y tiene mayor profundidad; y la opción conocida como "Enhanced Depth imaging - EDI" que nos permite valorar la coroides y la coriocapilar (60-62,64).

Recientemente disponemos de una nueva técnica diagnóstica que pretende desplazar a la angiografía fluoresceínica, es la OCT angiografía, esta técnica diagnóstica nos permite de forma no invasiva valorar imágenes de los vasos sanguíneos in-vivo con alta resolución, no requiere la utilización de uso de colorantes y es en tres dimensiones (63). Es capaz de representar la microvasculatura al tomar repetidos escáneres en la misma localización, permitiendo aislar las señales de movimiento (fluido sanguíneo) de las señales estáticas (tejido), todo esto es posible gracias al desarrollo de la frecuencia de dominio de ultra velocidad, a la fuente de barrido, a las imágenes "en face".

Esta nueva técnica permite localizar de manera más precisa la localización y el tamaño de las MNV, incluso si no presentan actividad, acuñándolas el término de MNV quiescentes o silentes. Así mismo, se han descrito características específicas de la MNV tales como: la forma en abanico o rueda de carro, la ramificación, los vasos terminales con múltiples anastomosis, y el halo perilesional (183).

La limitación de este tipo de tecnología es la dificultad de la segmentación y el correcto alineamiento, que podría conllevar a la proyección de artefactos que limitan la valoración de los vasos sanguíneos de las diferentes capas retinianas, así como la imposibilidad de detectar actividad o exudación "leakage", requiriendo asociar el uso de la OCT estructural (63, 183).

Las principales características clínicas de la OCT estructural, en pacientes con DMAE que podemos encontrar son:

a) Drusas y cambios pigmentarios

Se observan irregularidades a nivel del EPR con reflectividad variable, es característico el hallazgo de un depósito hiperreflectivo irregular entre el EPR y la capa elipsoide; en los DEP drusenoides se observará una mayor elevación del EPR con forma de domo; Las drusas cuticulares se observará como depósitos que disrumpcionan sobre la capa elipsoide y la membrana limitante externa.

b) DMAE geográfica

La atrofia de la retina se visualiza como un adelgazamiento de la capa nuclear externa y la ausencia de la membrana limitante externa y la capa elipsoide. La OCT nos permitirá cuantificar las áreas de atrofia y monitorizar la progresión de la atrofia o conversión hacia una DMAE neovascular. La OCT angiografía demuestra una pérdida de la coriocapilar en el lecho de la atrofia, encontrándose una correlación entre la densidad de la coriocapilar adyacente al lecho de la atrofia.

c) DMAE neovascular

La OCT nos permitirá detectar la presencia de líquido subretiniano o intraretiniano o líquido sub-EPR, que se observa como un espacio hiporreflectante. Podremos conocer el volumen de este fluido en el espesor de la retina, determinar la extensión de la neovascularización y otros componentes de la lesión (sangre, pigmento, fluido o fibrosis). La exudación lipídica se observa como puntos hiperreflectantes puntiformes en la capa nuclear externa (1,60-64).

Los DEP serosos se visualizan como una elevación en forma de domo del EPR que delimita un espacio homogéneo hiporreflectante, siendo visible en la parte inferior una banda que se corresponde a la membrana de Bruch, la apariencia de un DEP vascular es bastante similar, aunque si se trata de un DEP fibrovascular se observará como capas sólidas de material de reflectividad media separada por hendiduras



hiperreflectantes.

Las roturas del EPR se observan como un área de discontinuidad del DEP, el borde libre del EPR se puede enrollar debajo del DEP y adyacente a la rotura se observa un área de hiperreflectancia de los vasos coroideos.

Las cicatrices sub-retinianas y disciformes marcan el estadio final de la neovascularización coroidea, en la OCT se aprecia como un área hiperreflectivo a nivel de la capa externa o sub-retiniana, puede observarse una disrupción de la membrana limitante externa y capa elipsoide; en este estadio la OCT es útil porque nos permitirá saber si existe actividad neovascular que nos ayudará con la decisión de retratamiento.

- La proliferación angiomasosa retiniana: El hallazgo característico en la OCT es la presencia de DEP con edema macular quístico; también se puede observar el complejo intrarretiniano neovascular hiperreflectivo y fluido subretiniano (65).
- Vasculopatía polipoidea coroidea: Se puede observar las estructuras polipoideas debajo del EPR, que se mantienen adherente a éste, con gran exudación. También es útil valorar la presencia de fluido que acompaña a los pólipos.

Con la OCT angiografía, la membrana neovascular, los pólipos o las lesiones angiomasosas se puede visualizar con gran detalle, permitiendo la valoración tanto cuantitativa como cualitativa, que nos ayudaría a la monitorización de estos hallazgos en el tiempo, y que se correlacionan con la actividad de la enfermedad y los parámetros funcionales (66).

- Clasificación por OCT de la neovascularización coroidea

Freund y sus colaboradores en el año 2010 sugieren una clasificación tomográfica de la neovascularización en la DMAE, la cual utiliza una combinación de la OCT y la AGF, lamentablemente esta clasificación carece de relevancia pronóstica, y los principales ensayos clínicos no han adaptado este esquema de clasificación. Este autor estableció la siguiente clasificación por OCT (60,67):

a) Membrana neovascular tipo 1

Corresponde a la membrana por debajo del epitelio pigmentario o sub EPR, u oculta en la AGF, es el tipo más frecuente de NVC en la DMAE. Sus características son:

- DEP: que puede ser hiporreflectivo o hiperreflectivo (sólido), representa la propia membrana y el fluido debajo del EPR.

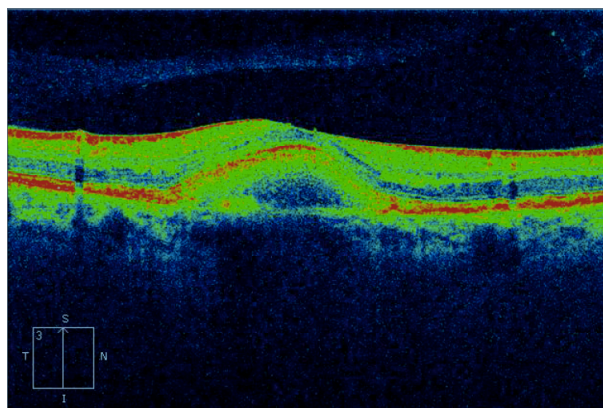
- Fluido subretiniano, se localiza al borde del DEP, nos indica actividad provocando un DNS.

- Zonas densas sub-retinianas, tiene el aspecto de fluido de reflectividad moderada y representan exudados y restos de hemorragia. En el espacio subretiniano se distinguen fácilmente de otras estructuras, pero en el espacio sub-EPR no es posible distinguirlas.

- Puntos blancos retinianos, que son quistes y depósitos hiperreflectivos, aparecen en etapas tardías porque al inicio la retina neurosensorial no suele afectarse.

- Alteración de la membrana limitante externa (MLE) y la zona elipsoide, como interrupción y desplazamiento.

Los ojos con NVC secundaria a la vasculopatía polipoidea, han sido considerados dentro de la membrana neovascular tipo 1 (**Figura 5**).

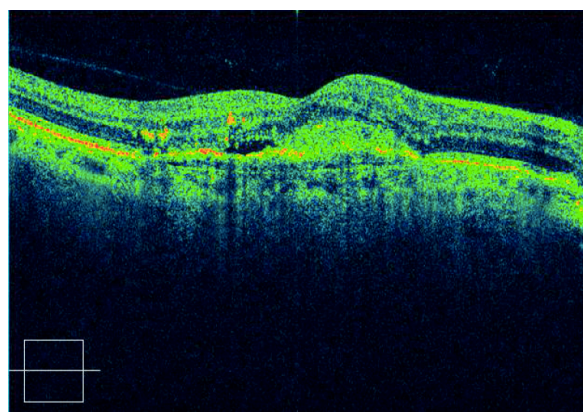


**Figura 5.** OCT macula, se observa un DEP de aspecto fibrovascular compatible con una MNV tipo I

b) Membrana neovascular tipo 2

Corresponde a la membrana neovascular clásica por AGF. Se localiza en el espacio subretiniano, por encima del EPR lesionado e invadido por la proliferación fibrovascular. Se caracteriza por:

- Complejo subretiniano hiperreflectivo, es la membrana neovascular.
- Ausencia de DEP, tanto en etapas iniciales como en avanzadas o tardías en las que son puramente clásicas.
- Aumento del grosor retiniano, presencia de fluido subretiniano e intraretiniano (quistes intrarretinianos), que indican actividad.
- Zonas densas subretinianas, con hiperreflectividad moderada, son los exudados y hemorragias.
- Puntos blancos intrarretinianos, representan inflamación crónica.
- Alteración de la MLE y la zona elipsoide **(Figura 6)**.

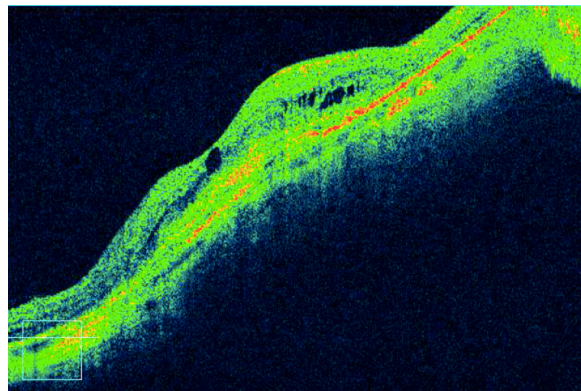


**Figura 6.** OCT macula: MNV tipo II, material hiperreflectivo sobre EPR, con fluido subretiniano

c) Membrana neovascular tipo 3

Es la forma que describe a la Proliferación angiomatosa retiniana, la localización es intrarretiniana, hecho que la distingue de los otros tipos de neovascularización. Las características son:

- Edema macular quístico y depósitos intrarretinianos lipídicos, característicos de la actividad exudativa intrarretiniana.
- DEP, pequeño e irregular.
- Ocasionalmente zona densa intrarretiniana, que corresponden a los neovasos intrarretinianos o una interrupción a nivel del EPR que representa la anastomosis corioretiniana (**Figura 7**).



**Figura 7.** OCT macula: MNV tipo 3, quistes y depósitos intrarretinianos

d) Membrana Neovascular tipo 4 o Mixta

Aquellos casos con lesiones múltiples que no es posible diferenciarlas y caracterizarlas claramente dentro de las clasificaciones antes mencionadas son consideradas mixtas. Así tenemos todas las combinaciones posibles serian: tipo 1 y 2, del tipo 1 y 3 y del tipo 2 y 3, se incluirían en este grupo.

Muchos protocolos de tratamiento que se recomiendan actualmente han utilizado la OCT

como guía en las diferentes estrategias de tratamiento; la utilidad de éste es que aporta información en el seguimiento de una forma cualitativa y cuantitativa (60-61).

Si bien la OCT se ha vuelto una herramienta indispensable en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con DMAE, los estudios que la comparan con la angiografía han encontrado que la “spectral domain” OCT o SD-OCT tiene una alta sensibilidad (85%) pero baja especificidad (40%) y la “time domain” OCT o TD-OCT tiene una sensibilidad 70% y especificidad del 65%; así mismo la OCT angiografía no ha demostrado superioridad al verde de indocianina para valorar los pólipos y no es capaz de detectar una MNV con área  $< 0,01\text{mm}^2$  (61,63).

En la actualidad la angiografía fluoresceínica continúa siendo el método de elección para el diagnóstico de la DMAE neovascular, el verde de indocianina para la detección de pólipos es la técnica de elección y la OCT se utiliza principalmente para el seguimiento (60-66,82).

## **1.8 Tratamiento de la DMAE**

El tratamiento de la DMAE depende del estadio en el que nos encontremos.

### **1.8.1 DMAE temprana**

La combinación de antioxidantes y minerales no ha demostrado reducir la progresión de la DMAE temprana a la forma intermedia ni tampoco la progresión a las formas avanzadas. Al momento actual, no existe evidencia científica que justifique la utilización de estos suplementos en pacientes con DMAE temprana, además en el estudio AREDS II se halló que solo el 1,3% de pacientes con DMAE temprana progresaron a DMAE avanzada en 3 años (8, 69).

### **1.8.2 DMAE intermedia**

En los estudios AREDS I y II, los participantes que se beneficiaron de los suplementos con antioxidantes y minerales fueron aquellos con DMAE intermedia o avanzada en el ojo

contralateral. Los participantes con drusas extensas de tamaño medio en uno o ambos ojos, con una o más drusas grandes en al menos un ojo o atrofia geográfica o neovascular en el ojo contralateral observaron una disminución del 25% de la progresión a 5 años y una disminución de un 19% en la pérdida de visión en más de tres líneas con estos suplementos.

Aunque el uso aislado de zinc o de antioxidantes demostraron disminución en la progresión, la combinación de ambos fue superior y estadísticamente significativa (8,17,19,69).

### 1.8.3 DMAE Avanzada

En cuanto al tratamiento de la DMAE avanzada, La forma seca o geográfica carece actualmente de un tratamiento específico, aunque se está estudiando ampliamente nuevas formas de tratamiento, sin embargo, mencionarlos se escaparía del objetivo de este estudio. Por el contrario, para la forma neovascular o exudativa, el tratamiento estándar son las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos.

La introducción de los inhibidores del VEGF: Pegaptanib (Macugen ®, Eyetech, Inc., Cedar Knolls, NJ) en el año 2004, Bevacizumab en uso off-label (Avastin ®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) en el año 2005, Ranibizumab (Lucentis ®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) en el año 2006, y Aflibercept (Eylea ®, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, NY) en el año 2011, son los únicos que han demostrado mejoría y estabilización de la agudeza visual y de la anatomía comparado con otros tratamientos (terapia fotodinámica, fotocoagulación láser, etc.). Por lo tanto, los anti-VEGF forman en la actualidad el tratamiento de primera línea en la DMAE neovascular (1,4). Todo esto lo desarrollaremos más ampliamente en el siguiente párrafo.

#### 1.8.3.1 Tratamiento de la DMAE exudativa

##### 1.8.3.1.1 Terapia fotodinámica (TFD)

Esta modalidad de tratamiento fue aprobada por FDA en el año 2000, apoyándose por el TAP Study Group y el Verteporfin In Photodynamic therapy (VIP) study. En España

fue aprobado en el año 2001. El objetivo del tratamiento es producir una oclusión no selectiva de la circulación coroidea, y con ella la del complejo neovascular, esto se consigue mediante la utilización de fármacos fotosensibles (verteporfina, anillo A del monoácido derivado de la benzoporfirina; Visudyne ®, Novartis AG, dosis 6mg/m<sup>2</sup>) y una fuente fotosensibilizante que es una luz láser aplicada a través de una lámpara de hendidura a la que se ha acoplado un láser diodo con una longitud de onda de 689 ±3nm con una fluencia de 50 J/cm<sup>2</sup>, y una intensidad total de 600 mW/cm<sup>2</sup> durante un periodo de 83 segundos. Las conclusiones del estudio TAP Study Group y VIP fueron: la TFD es eficaz comparado con el dejar sin tratar en los casos de MNV clásica y en la MNV con menos del 50% del componente oculto (o predominantemente clásica a 1 y 2 años. No está recomendada en casos de NVC mínimamente clásica. Su efecto es temporal, requiriendo repetir el tratamiento con una media de 3,4 sesiones el primer año y uno o dos el segundo año (70,71).

La TFD fue el primer tratamiento farmacológico para la DMAE exudativa, sin embargo, su utilización en monoterapia no se recomienda con el advenimiento de los tratamientos basados en anti-VEGF (84). Actualmente la TFD se utiliza en combinación con los anti-VEGF, en casos resistentes o con pobre respuesta a las inyecciones anti VEGF; pero sobre todo se ha encontrado especialmente efectiva en los casos de vasculopatía coroidea polipoidea, tal como ha sido publicado en el Estudio LAPTOP, estudio randomizado (n=93 pacientes 1:1), que incluyó casos con vasculopatía coroidea polipoidea naïve, comparó la TFD con Ranibizumab, encontrándose una agudeza visual final estadísticamente mejor en el grupo de Ranibizumab (RBZ) (p=0,004, 24 meses) aunque la TFD fue capaz de inducir regresión de las lesiones polipoideas (72). Otro estudio publicado, el estudio EVEREST (n=61 pacientes), que fue el primer estudio que se basó en la angiografía con verde de indocianina para valorar los pólipos, publicó que el tratamiento combinado con TFD + RBZ era superior a RBZ sólo en conseguir regresión de los pólipos a los 6 meses de seguimiento (73).

#### **1.8.3.1.2 Terapia Angiogénica**

- a) Pegaptanib sódico (Macugen ®, Pfizer Inc., USA)

Fue el primer fármaco anti-VEGF que obtuvo la indicación para el tratamiento de la

DMAE neovascular. Es un conjugado covalente de un oligonucleótido de ARN de 28 base unidas a dos cadenas de polietilenglicol ramificadas de 20kD de peso molecular que favorecen su efectividad al prolongar su semivida. Es una proteína, aptámero pegilado, compuesta por una cadena de oligonucleótidos sintética en la que se añaden 2 grupos de polietilenglicol el cual prolonga el tiempo de permanencia en el interior del ojo. Se une selectivamente a la isoforma VEGF-A<sub>165</sub> impidiendo su unión al receptor e impidiendo la cascada de la angiogénesis, su peso molecular es de 50kD y su osmolaridad de 280 a 360 mOsm/kg, con ph de 6,7, su tiempo de vida media es de 3,9 días.

El estudio V.I.S.I.O.N (74), se diseñó para demostrar su eficacia clínica en la DMAE neovascular, observando que en el 70% disminuyen la pérdida de 15 letras en el ETDRS. Estos resultados permitieron que fuese aprobado por la Food and Drugs Administration (FDA) en 2004 y posteriormente por la European Medicines Agency (EMA) en 2006. La dosis de Pegaptanib aprobada fue de 0,3mg. En sucesivos estudios se observó eficacia en todo tipo de membranas consiguiendo una estabilización en el 90% de los casos.

La seguridad del fármaco es alta, se observa el mismo número de efectos adversos que en el grupo control, aunque a nivel local se encontró un incremento significativo de la tensión ocular (3-8 mmhg) post inyección, dado que se administra 0,09ml (75). Este fármaco ha sido reemplazado basado en los resultados más favorables hallados con Ranibizumab, Bevacizumab y Aflibercept (76,78,81,82).

En algunos centros como el nuestro aún se utiliza Pegaptanib en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aguda (infarto, angina o ictus) por su posible mayor perfil de seguridad frente a los otros fármacos, aunque esta indicación no se fundamenta con los resultados de eficacia y seguridad publicados hasta el momento.

### a) Bevacizumab (Avastin ®, Genentech USA, Inc)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado completo y bloquea todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Fue aprobado por la FDA en el 2004 para uso exclusivo intravenoso en el tratamiento del carcinoma



colorrectal metastásico y la EMA aceptó su uso en el año 2005. De momento no ha sido aprobado su utilización a nivel intraocular por las autoridades sanitarias; a pesar de ello, es ampliamente usado como tratamiento en numerosas enfermedades proliferativas del ojo, sobre todo en la DMAE y en el edema macular diabético, debido a que ha demostrado en numerosos estudios ser eficaz y de bajo coste. La dosis recomendada es de 1,25mg/0,05cc, que es preparado a partir de viales de 100 y 400mg en concentraciones de 25 mg/ml, su peso molecular es de 148 kD, tres veces mayor a Ranibizumab lo que teóricamente comprometería su penetración en las capas retinianas y su semivida es de 4,3 días (4).

Numerosos estudios hasta el momento actual respaldan ampliamente su utilización, entre los principales tenemos, el estudio CATT (Comparison of Age –Related Macular Degeneration Treatment Trial), financiado por el National Eye Institut en los EEUU, la última actualización del estudio publicado en abril 2016, con seguimiento de 5 años; en la que se mantiene la no inferioridad de Bevacizumab frente a Ranibizumab en cuanto a resultados visuales y cambios morfológicos, aunque se observó que las ganancias visuales obtenidas a los 2 años no se mantenían a los 5 años de seguimiento y que el grupo de Ranibizumab tuvo mayor pérdida visual y significativa comparado con Bevacizumab (83). En Europa tenemos estudios similares: en el Reino Unido se desarrolló el estudio IVAN (Inhibit VEGF in Age-related choroidal neovascularization), publicado en el 2015 (84). En Alemania, el estudio VIBERA (Prevention of visión loss in patients with age-related macular degeneration by intravitreal injection of Bevacizumab and Ranibizumab); en Austria, el estudio MANTA (Avastin versus Lucentis in Age- related macular degeneration) (88), publicado en el 2013.

En Noruega el estudio LUCAS (86), que comparó ambos medicamentos utilizando el protocolo Treat & Extend y publicado en enero del 2015. En Francia, el estudio GEFAL (87) publicado en 2013. En todos ellos se encontró la no inferioridad de Bevacizumab frente a Ranibizumab (84-88). La principal preocupación en la práctica clínica es el perfil de seguridad de estos fármacos sobre todo de Bevacizumab que al utilizarse de forma sistémica se ha reportado incremento de la incidencia de HTA y eventos arteriales tromboembólicos, siendo mayor en pacientes con evento vascular previo y mayores de 65 años. Sin embargo, los estudios no han demostrado un aumento significativo de efectos adversos sistémicos tras su uso intravítreo (84,87-88).

Aunque en el estudio CATT se halló un número significativo de infecciones y hemorragia gastrointestinal en el grupo de Bevacizumab (81).

b) **Ranibizumab** (Lucentis®, Genentech USA Inc, San Francisco, CA, USA)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante anti- VEGF- A, similar a Avastin, pero éste es sólo un fragmento Fab, que inhibe todas las isoformas de VEGF- A. Su peso molecular es de 48kD, y teóricamente le hace tener mayor penetración en las capas de la retina, teniendo una afinidad ente 5-10 veces más alta que el Bevacizumab; su dosificación es de 0,5 mg/0,05ml cada 4 semanas y su semivida es de 2,9 días (4).

Existen numerosos estudios de los que cabe destacar los ensayos clínicos MARINA y ANCHOR, publicados en el año 2006, que demostraron la eficacia de Ranibizumab en el tratamiento de la DMAE neovascular, siendo aprobada por la FDA en el 2006 y por la EMA en el 2007 (90,91).

Actualmente es considerada como el tratamiento Gold estándar para esta enfermedad, siendo utilizado como tratamiento comparativo para los nuevos fármacos que se continúan desarrollando. En el año 2013 se publicó el seguimiento a 7 años de los estudios MARINA, ANCHOR y HORIZON, observándose que un tercio de los pacientes mantenían buenas agudezas visuales (igual o mejor a 20/40) y un tercio presentaba una pobre agudeza visual (20/200 o menos), sin embargo, la mitad de los pacientes se mantenían estables, mientras que un tercio de los pacientes perdía 15 letras o más (90-93).

En cuanto a Seguridad del fármaco, no se ha encontrado un aumento significativo de efectos adversos sistémicos y oculares en comparación con bevacizumab o con Terapia fotodinámica (estudios CATT, MARINA, ANCHOR y SAILOR) (78,81,90,91).

c) **Aflibercept** (EYLEA®; Regeneron Pharmaceutical Inc., Tarrytown, NY, USA and Bayer Healthcare, Berlin, Germany)

Inicialmente se le nombró como VEGF trap-eye, es el agente anti - VEGF recientemente aprobado por la FDA en el 2011 para el tratamiento de esta

enfermedad. Es una proteína recombinante humana que se construyó de porciones de VEGFR, es decir se creó mediante la fusión de la región Fc de la IgG1 humana a una segunda unión del dominio VEGFR-1 y una tercera unión al dominio VEGFR-2, esto hace que tenga una afinidad mucho mayor que los receptores naturales (1,4). Se une a todas las isoformas de VEGF, así como al factor de crecimiento placentario (PIGF 1 y 2) y al VEGF-B. La afinidad de Aflibercept a VEGF-A<sub>165</sub> es 94 veces mayor que Ranibizumab y 120 veces mayor que Bevacizumab. Su tiempo de vida media es de 4,7 días, mayor que los otros fármacos (94).

Los estudios que demostraron eficacia para el tratamiento de la DMAE neovascular son los ensayos VIEW I y VIEW II (94), que compararon la eficacia de Aflibercept (en pauta de 2mg/ 4semanas; 0,5 mg /4 semanas y 2mg / 8 semanas después de 3 dosis mensuales) frente a Ranibizumab (0,5mg cada 4 semanas), hallándose que las tres pautas descritas no fueron inferiores a Ranibizumab, esto supone que una pauta de cada 8 semanas podría demostrar un beneficio adicional al permitir inyecciones menos frecuentes.

En cuanto al perfil de seguridad, no se ha demostrado mayor número de efectos adversos oculares o sistémicos comparando o extrapolando a los encontrados con los otros fármacos, entonces se concluye que presentan un perfil de seguridad aceptable (94).

#### **1.8.3.1.2 Protocolos de tratamiento**

##### **a) Dosis Fija o pauta mensual**

Históricamente el estudio MARINA y ANCHOR utilizan una pauta mensual, demostraron una fuerte evidencia científica en la eficacia de RBZ en el tratamiento de la DMAE neovascular (90,91). Aunque posteriormente con el objetivo de disminuir el número de inyecciones dada la cronicidad de la enfermedad, se publicó el estudio PIER (95), donde evalúan una pauta fija trimestral; es un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego, y comparado con placebo que recibían RBZ (0.3 o 0.5mg) o placebo (1:1:1), de forma mensual durante 3 meses seguido por dosis fija cada 3 meses, durante un seguimiento de un año. Durante el segundo año de seguimiento, se modificó el protocolo del estudio, todos los pacientes recibieron pauta mensual de 0,5mg de RBZ incluido el grupo placebo. Otro estudio EXCITE (89), también

multicéntrico, randomizado, doble ciego, comparo la dosis fija trimestral empleada en el estudio PIER con la dosis fija mensual, encontrándose una mayor ganancia de agudeza visual en la pauta fija mensual comparada con la trimestral. Así pues, el estudio EXCITE y PIER establecen la superioridad de la pauta mensual con respecto a una dosis fija trimestral.

b) Pauta pro-re-nata (PRN)

Consiste en una pauta “a demanda”, con el objetivo de disminuir el sobre tratamiento y que los riesgos de una pauta fija mensual puedan ser minimizados. El estudio PrONTO (n=40) es un estudio open-label, prospectivo no randomizado que evaluó la estrategia PRN utilizando como guía de retratamiento la Tomografía de coherencia óptica. Los pacientes recibían una dosis de 3 inyecciones mensuales seguidos de una pauta PRN (si había persistencia de fluido en la OCT, incremento en el espesor de 100um, entre otros criterios), en el mes 12 de seguimiento se observó una ganancia de 9.3 letras ( $p=0,001$ ) con 5.6 inyecciones. En el segundo año de seguimiento se modificó el protocolo incluyendo en los criterios de retratamiento el aumento del desprendimiento del epitelio pigmentario, obteniendo una ganancia de agudeza visual de 11.1 letras con 9.9 inyecciones a dos años de seguimiento. (77) El estudio PrONTO demostró una evidencia clínica significativa en el uso de la pauta PRN guiada con OCT para el manejo de la DMAE neovascular. Sin embargo, otro estudio SAILOR (n=4300), el estudio SUSTAIN y el estudio HORIZON (n=853) encontraron resultados inferiores con la pauta PRN comparado a la pauta fija mensual, concluyendo que no es una pauta óptima de tratamiento. (78-80)

c) Pauta Tratar y Extender

Esta estrategia de tratamiento consiste en extender el intervalo de la siguiente visita en segmentos de 2 semanas si las lesiones están inactivas, cuando en algún control, la lesión muestra signos de actividad, se realiza el retratamiento y se acorta en 2 semanas al menos la próxima visita y el tratamiento. El estudio SALUTE (96), comparo este régimen de tratamiento con la pauta PRN y encontró que la media de cambios en agudeza visual mejor corregida fue similar en ambos grupos, pero esta estrategia puede disminuir el número de visitas clínicas. Otro estudio TREX-AMD (97), compara

RBZ en pauta fija mensual y esta pauta (n=60; 1:2 randomización), al año de seguimiento se encontró que la media de ganancia de agudeza visual mejor corregida fue de +9.2 y +10.5 letras en la dosis mensual versus extendida (p=0,60). Estos resultados son respaldados con un nivel de evidencia I a favor de la estrategia tratar y extender. Así mismo, en el año 2017, se publicaron los resultados de este estudio extendido a 3 años, donde la ganancia de agudeza visual entre la pauta PRN y esta pauta fueron similares, aunque en el último caso con un menor número de inyecciones y de visitas. (202) En otros estudios observacionales multicéntricos en la práctica clínica habitual, como es el estudio LUCAS (86), han descrito buenos resultados funcionales similares a la pauta mensual, pero con un menor número de inyecciones en esta pauta de tratamiento. Aunque, en un metanálisis comparativo, que incluye estudios en la práctica clínica habitual, no encuentran diferencias significativas a los 3 años de tratamiento en comparación con la pauta Pro-Re-Nata (103).

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

## **2.1 Hipótesis**

Existen factores oftalmológicos y no oftalmológicos que se asocian con el resultado visual y la respuesta al tratamiento a largo plazo, en los pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa en tratamiento con antiangiogénicos.

## **2.2 Objetivo principal**

- a) Describir y analizar los factores oftalmológicos y no oftalmológicos asociados con el resultado visual en los pacientes con DMAE neovascular en tratamiento con antiangiogénicos en el Hospital Santa Bárbara de Soria desde el 2010 al 2015, con un seguimiento de al menos 1 año.

## **2.3 Objetivos Secundarios**

- a) Describir y analizar los factores oftalmológicos y no oftalmológicos asociados con la respuesta al tratamiento en nuestra muestra estudiada.
- b) Describir los posibles motivos de finalización del tratamiento antiangiogénico al final de estudio.
- c) Describir los efectos adversos locales y sistémicos del tratamiento en nuestra muestra estudiada.

### **3. METODOLOGÍA**



### 3.1 Población:

Estudiamos una serie de casos con Degeneración Macular Asociada a la Edad en su forma exudativa que requirieron tratamiento con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos en el servicio de Oftalmología del Hospital Santa Bárbara de la provincia de Soria, durante el período comprendido entre agosto 2010 a agosto 2015, previa autorización por parte del comité de investigación del centro.

### 3.2 Diseño del estudio:

Se realiza un estudio retrospectivo, longitudinal y observacional.

#### 3.2.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes >50 años de edad diagnosticados de DMAE exudativa tratados con inyecciones intravítreas de anti-VEGF a criterio de los oftalmólogos del centro.
- Pacientes “naïve”, sin tratamiento previo tales como: terapia fotodinámica, fotocoagulación láser o antiangiogénicos y con seguimiento de al menos un año.

#### 3.2.2 Criterios de exclusión:

- Pacientes con DMAE exudativa que presenten además otra patología o cirugía previa ocular o retiniana, que puedan ser responsables de la pérdida de visión, tales como:
  - Miopía degenerativa,
  - edema macular diabético,
  - oclusiones vasculares retinianas,
  - distrofias retinianas,
  - desprendimiento de retina con afectación macular
  - glaucoma avanzado, o con afectación del campo visual central.
  - catarata avanzada, o pseudofaquia reciente (dentro de los 3 meses de inicio del estudio.
  - fotocoagulación macular focal o panretiniana,
  - neovascularización coroidea atribuible a cualquier otra causa que no sea DMAE.

### 3.3 Plan de Trabajo:

La base de datos fue elaborada a partir de los datos obtenidos en los registros del hospital concerniente a las inyecciones intravítreas aplicadas en el centro durante el periodo estudiado, de los cuales se eligieron un total de 170 pacientes con DMAE exudativa y que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión antes mencionados.

Se recogieron los datos demográficos y clínicos tanto generales como oftalmológicos de la historia clínica y anestésica de la población a estudio y los datos morfológicos cualitativos y cuantitativos a nivel de la mácula de los casos estudiados y registrados en la base de datos de la tomografía de coherencia óptica (Zeiss; Cirrus 4000 OCT).

#### 3.3.1 Variables y definición:

- Edad: variable numérica medida en años en el momento del diagnóstico

- Género: variable nominal:

- Masculino

- Femenino

- Hábitat: variable nominal

-Urbano (domiciliado en la ciudad de Soria) o

-Rural (domiciliado fuera de la ciudad de Soria).

Esta distribución se consideró en base a la clasificación propuesta por el Instituto Nacional de Estadística español.

- Antecedentes Médicos: variable nominal, definido como la presencia o ausencia de:

- Hipertensión Arterial (HTA)

- Diabetes Mellitus (DM)

- Enfermedad cardiovascular (ECV), que incluyen: cardiopatía isquémica (infarto miocardio, Angina estable o inestable), valvulopatías, insuficiencia cardíaca congestiva, miocardiopatías, enfermedades de grandes vasos y arritmias.

- Dislipidemia

- Depresión
- Otros y mencionar

- Medicación habitual: variable nominal, definido por la presencia o ausencia de:

- Antiagregantes plaquetarios
- Anticoagulantes
- Hipolipemiantes
- Antidiabéticos orales
- Antidepresivos
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA / RAA)
- Diuréticos antihipertensivos
- Betabloqueantes
- Calcio antagonistas
- Protector Gástrico: (antagonistas H<sub>2</sub>, inhibidor de bomba protones)
- Otros y mencionar: antioxidantes, vitaminas, etc.

- Actividad física: variable ordinal, obtenido de la hoja de registro preoperatorio anestésico previo al inicio del tratamiento con inyecciones intravítreas, según protocolo del hospital y dividido en 3 grupos:

- Ejercicio rara vez u ocasional: deambular en casa.
- Ejercicio leve: caminatas cortas u ocasionales o con ayuda del andador.
- Ejercicio moderado o habitual: caminatas diarias de al menos 30 minutos.

- Tabaquismo: variable nominal, fumador actual, presencia o ausencia.

- Índice de Masa Corporal (IMC): obtenido del informe preoperatorio anestésico. Obtenemos dos tipos variables:

- Valor numérico:  $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$
- Valor Ordinal:
  - Normal, IMC = 18.5 a 24.99
  - Sobrepeso, IMC = 25 a 30
  - Obesidad, IMC >30

- Características Oftalmológicas:

- Pseudofaquia: variable nominal, presencia o ausencia en el momento del diagnóstico de la enfermedad.
- Hipertensión Ocular (HTO) y/o Glaucoma no avanzado: variable nominal, presencia o ausencia.
- DMAE en el ojo Adelfo: variable ordinal, y definida de acuerdo a la clasificación del grupo AREDS (17) tenemos:
  - Ninguna o MAE
  - DMAE temprana
  - DMAE intermedia
  - DMAE avanzada: Geográfica o Neovascular

- Exploración Oftalmológica:

- La agudeza Visual (AV): variable numérica obtenida al inicio, al primer año y la última AV al final del seguimiento registrado en la historia clínica.

La AV es medida en el optotipo del sistema decimal, que luego será convertido a LogMAR (utilizando el sistema de conversión publicado por el consulado internacional de oftalmología (ICO)) para el análisis estadístico.

También agruparemos los casos por rangos de visión siguiendo el siguiente orden:

- AV < 0.05
- AV: 0.05 – 0.1
- AV: 0.2-0.4
- AV: > 0.5

Tabla 1. Sistema de conversión de Agudeza visual de la ICO

Equivalencia de Agudeza Visual de decimal a LogMAR (ICO)	
Decimal	LogMAR
1.6	-0.2
1.25	-0.1
1.0	0
0.80	+ 0.1
0.63	+0.2
0.50	+0.3
0.40	+0.4
0.32	+0.5
0.25	+0.6
0.20	+0.7
0.16	+0.8
0.125	+0.9
0.10	+1.0
0.08	+1.1
0.06	+1.2
0.05	+1.3
0.04	+1.4
0.03	+1.5
0.025	+1.6
0.020	+1.7
0.016	+1.8
0.0120	+1.9
0.010	+2.0

En los casos con AV < 0.05 (no establecida en optotipo decimal), utilizaremos los valores de conversión adaptados por la Organización Mundial de la Salud y en los casos que no estaba el valor numérico decimal se adaptó de forma proporcional, siguiendo el criterio de conversión utilizado por Pardo de Torres en su tesis doctoral (98): **(Tabla 2)**

Tabla 2. Sistema de conversión de AV&lt; 0.05 según OMS

AV original	AV codificada
CD a 3m*	0.050
CD a 2.5m	0.045
CD a 2m	0.035
CD a 1.5m	0.025
CD a 1m*	0.020
CD a 0.5m	0.015
CD a menos de 0.5 m	0.015
Movimientos de manos	0.010
*Según OMS	

- Presión intraocular: variable numérica al inicio, al año y al final del estudio.
- Tipo de Membrana Neovascular: Definida por AGF o ICG, y corroborado por OCT:
  - MNV tipo I u Oculta
  - MNV tipo II o clásica
  - MNV tipo III o RAP
  - Pólipo.
- Características de la lesión (MNV):

Variable nominal, definida por la presencia o ausencia, y obtenida de las características descritas en la historia clínica del fondo de ojo y por OCT (Zeiss; Cirrus 4000 OCT) dentro de los 2DP y/o 6mm por OCT macular), así tenemos:

- La lesión MNV al inicio del estudio
  - Desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP):
  - Fluido sub-retiniano (FSR)
  - Hemorragia submacular:
    - < 4DP
    - > a 4 DP (incluida hemorragia masiva)
  - Edema macular quístico o quistes intrarretinianos
  - Material hiperreflectivo (observado con OCT)
- La lesión NVC al final del seguimiento
  - Lesión activa: definida por el hallazgo de persistencia de FSR, DEP, EMQ o hemorragia macular de novo.
  - Lesión inactiva: subdividida a su vez en:
    - Normal: incluida los casos con atrofia extrafoveal, fuera de las 250 micras de la fovea (corroborado con OCT)
    - Atrofia foveal (compromete 250 micras de la fovea, corroborado por

OCT)

- Cicatriz fibrosa o disciforme (descrita en el fondo de ojo y corroborado por OCT)

- Grosor macular central (GMC): variable numérica, obtenido con la OCT macula (grosor promedio del cubo “cube average thickness”) al inicio, al año y el último registrado.

- Lateralidad del Ojo afecto\*: variable nominal, pudiendo ser:

- Ojo derecho (OD)

- Ojo izquierdo (OI)

- Ambos (AO)\*: que a su vez se consideró el tiempo de presentación entre un ojo y otro:

- Simultánea

- Menor a un año

- Mayor a un año.

\*Cuando la afectación era bilateral, se elegía el ojo con el mayor tiempo de seguimiento, y en el caso de simultaneidad escogimos el ojo derecho.

- Factores relacionados con el tratamiento

- Tiempo de seguimiento: variable numérica, obtenida en meses, desde la fecha de la primera visita hasta la última registrada en la historia clínica.

- Fármaco utilizado\*: variable nominal, pudiendo ser: Ranibizumab (RBZ), Bevacizumab (BCZ), Pegaptanib (PGB).

- Modalidad de tratamiento: variable nominal, pudiendo ser:

- Monoterapia: único fármaco utilizado durante todo el seguimiento.

- Cambio de anti-VEGF\* o “Switch” según criterio del oftalmólogo: indicada en los casos no respondedores como hemos descrito previamente.

\*La comisión de farmacia de este hospital, ha aprobado como indicación de

primera elección los fármacos Ranibizumab y Aflibercept, este último fue aprobado por la comisión de farmacia de este Hospital en agosto del 2015, con lo cual el número de pacientes y sobre todo el tiempo de seguimiento con Aflibercept, no cumplen con los requisitos para incluirlos en este estudio. El fármaco Pegaptanib, es utilizado en aquellos casos con riesgo trombo-embólico alto o agudo dentro de los 3 meses previos al tratamiento; y el fármaco Bevacizumab, de uso off-label o tratamiento compasivo, se utiliza en los casos no respondedores tras 3 inyecciones previas de Ranibizumab.

Los casos NO respondedores fueron considerados según criterio del oftalmólogo, que es el siguiente: aquellos casos que no se evidencia mejoría de la lesión por OCT (disminución de al menos un 10% del GMC o aumento de fluido), y/o empeoramiento de la agudeza visual de más o igual a 0.1 decimal.

-Protocolo utilizado: fue a criterio del Oftalmólogo, variable nominal, pudiendo ser:

- Pauta mensual: intervalo de inyecciones mensuales.
- Pro-Re-Nata: pauta de inyecciones mensuales hasta que no se observe fluido intraretiniano o subretiniano por OCT, luego seguimiento hasta que reaparezca el fluido en la OCT que es cuando se decide hacer retratamiento hasta reabsorción de fluido y así sucesivamente. El seguimiento es mensual durante los 3 primeros meses y luego se va prolongando a cada 3-6 meses.
- Tratar y extender: se aplican inyecciones mensuales hasta ausencia de fluido y luego se continúa tratando, pero prolongado el tratamiento a intervalos de 2 semanas hasta un máximo de 12 semanas, salvo recidiva en ese caso volvemos a la pauta mensual hasta inactividad y así sucesivamente.
- Dosis de carga: variable nominal (SI o NO), se considera dosis de carga, cuando el paciente recibe 3 inyecciones fijas mensuales.
- Número inyecciones: variable numérica, obtenida de las aplicadas por cada año de seguimiento y en total.



- Intervalo entre inyecciones: variable numérica en meses.
- Número de visitas: variable numérica, por año de seguimiento y en total
- Tratamiento actual: variable nominal, pudiendo ser:
  - SI o
  - NO, en este caso posibles motivos:
    - Lesión estable
    - Estadio final y/o no existe beneficio de continuar con el tratamiento.
    - Rechazo y/o por decisión del paciente.
- Efectos adversos: variable nominal, detectados dentro de los 30 días tras la inyección, registrado en la historia clínica o los registros de urgencias del hospital.
  - Oculares, que incluye: endoftalmitis, ruptura del EPR, desgarro de retina, desprendimiento de retina, catarata, inflamación intraocular no infecciosa, incremento de tensión ocular, glaucoma, hemorragia vítrea y otros: hemorragia conjuntival, conjuntivitis, etc.).
  - Sistémicos, que incluye hipertensión arterial, ictus hemorrágico o isquémico, infarto de miocardio, hemorragia digestiva, infecciones, isquemia, muerte y otros).

### 3.3.2 Variables consideradas dependientes:

#### 3.3.2.1 Variables del Resultado Visual:

- AV final (LogMAR): variable numérica, última agudeza visual registrada en la historia clínica decimal, convertida en LogMAR, tal como hemos descrito previamente.
- Ganancia Visual: variable numérica, obtenida de la siguiente operación aritmética:

$\text{Ganancia AV LogMAR} = \text{AV LogMAR inicial} - \text{AV LogMAR final}$
---

- Cambios en la Agudeza visual: variable nominal, formada del resultado aritmético de la ganancia visual de cada paciente, como sigue:

- Mejoría AV LogMAR = igual o mayor a + 0,3 LogMAR
- Mantenimiento AV LogMAR= intervalo -0,3 a +0,3 LogMAR
- Empeoramiento AV LogMAR= igual o menor a -0,3 LogMAR.

Sólo consideraremos para el análisis estadístico las variables mejoría y/o empeoramiento visual.

### 3.3.2.2 Variable de la Respuesta al tratamiento:

- Número total de inyecciones: variable numérica, obtenida de la suma total de las inyecciones aplicadas durante todo el seguimiento.
- Reducción del espesor macular central: variable numérica, obtenida de la siguiente operación aritmética del grosor macular central:

$\text{Reducción GMC} = \text{GMC final} - \text{GMC inicial}$
--

- Lesión neovascular al final del seguimiento: definida previamente dentro de características de la lesión
- Lesión Activa
- Lesión inactiva: subdividida a su vez en:
  - Fóvea Normal.
  - Atrofia foveal
  - Cicatriz fibrosa o disciforme

### 3.3.3 Hoja modelo de recogida de datos

A continuación, presentamos la hoja de recogida de los datos, que incluye todas las variables que hemos estudiado.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS	
SEXO	MASCULINO FEMENINO
EDAD ACTUAL	.....
LUGAR DE RESIDENCIA	RURAL ( ) URBANO ( )
ANTECEDENTES PERSONALES	HTA ( ) DM ( ) ECV ( ) TIPO..... DL ( ) DEPRESIÓN ( ) OTROS ( ).....
ACTIVIDAD FÍSICA	1(RARA VEZ) 2 (OCASIONAL) 3 (HABITUAL) 4 (VIGOROSO)
A OFTALMOLÓGICOS	PSEUDOFÁQUICO ( ) FÁQUICO ( ) GLAUCOMA ( ) HTO ( ) OTROS ( )
OJO A TRATAR	ÚNICO ( ) BILATERAL ( ) : SIMULTANEO, <1AÑO, >1AÑO
TIPO DE ANTI-VEGF	LUCENTIS ( ) AVASTIN ( ) MACUGEN ( )
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	.....
COMPLICACIONES OCULARES	NO ( ) SI ( ) MENCIONAR:.....
COMPLICACIONES SISTÉMICAS	NO ( ) SI ( ) MENCIONAR:.....
Nº VISITAS/AÑO	1ER AÑO ( ) 2º AÑO ( ) 3º AÑO ( ) Y 4TO AÑO ( )
Nº INYECCIONES /AÑO	1ER AÑO ( ) 2º AÑO ( ) 3º AÑO ( ) Y 4TO AÑO ( )
DOSIS DE CARGA	SÍ ( ) NO ( )
PROTOCOLO UTILIZADO	MENSUAL ( ) PRN ( ) T&E ( )
TTO ACTUAL	SI ( ) NO ( ) MOTIVO: ESTABLE ( ) ESTADIO FINAL ( ) RECHAZO ( )
SI PRN: TIEMPO ENTRE INYECCIONES ( MESES)	1º DOSIS ( ) 2º DOSIS ( ) 3º DOSIS ( ) 4º DOSIS ( ) 5º DOSIS ( ) 6º DOSIS ( ) 7º DOSIS ( ) 8º DOSIS ( ) 9º DOSIS ( ) 10º DOSIS ( ) 11º DOSIS ( ) 12º DOSIS ( )
SI T&E TIEMPO ENTRE INYECCIONES (ULTIMA DOSIS)	C/4 SEMANAS ( ) C/6 SEMANAS ( ) C/8 SEMANAS ( ) C /10 SEMANAS ( ) C/ 12 SEMANAS ( )
IMC	PESO: ( ) ALTURA: ( )
MEDICACIÓN HABITUAL	ANTIAGREGANTES ( ) ANTICOAGULANTES ( ) ESTATINAS( ) IECA- RAA ( ) BETA-BLOQUEANTES ( ) ANTIOXIDANTES ( ) OTROS ( ): .....
FUMADOR	SÍ ( ) NO ( )

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA		Fecha:
	OD	OI
AV inicial		
AV 1 año		
AV ultimo		
PIO inicial		
PIO 1año		
PIO ultima		
AGF	SI ( ) TIPO: I, II, III o pólipo NO ( )	SI ( ) TIPO: I, II, III o pólipo NO ( )
FO inicial	Inicial: DEP ( ), FSR ( ), EMQ ( ), hemorragia <4DP ( ) <4DP ( ), Material hiperreflectivo subfoveal ( )  Final: activo ( ), inactivo fovea normal ( ), inactivo atrofia foveal ( ), disciforme ( ).	Inicial: DEP ( ), FSR ( ), EMQ ( ), hemorragia <4DP ( ) <4DP ( ), Material hiperreflectivo subfoveal ( )  Final: activo ( ), inactivo fovea normal ( ), inactivo atrofia foveal ( ), disciforme ( ).
OCT (GMC)	Grosor macular inicio: Grosor macular 1ª: Grosor macular final:	Grosor macular inicio: Grosor macular 1ª: Grosor macular final:

### 3.4 Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 21. En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo de las diferentes variables utilizando la media y la desviación típica en las variables cuantitativas, así como las frecuencias relativas y absolutas en las cualitativas.

Para el análisis univariable utilizamos pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas según la característica de cada variable, es decir mediante el cumplimiento de los supuestos paramétricos de normalidad y homogeneidad de varianzas comprobadas con el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Levene según sea el caso. De esta manera, establecimos las variables independientes asociadas con nuestras variables dependientes (resultado visual y respuesta al tratamiento), que luego serán analizadas en el análisis multivariable.

Las variables que obtuvieron una  $p = 0 < 0,1$  en el análisis univariable, fueron incluidas en el análisis multivariable, ajustándolas con el tiempo de seguimiento mediante el análisis de regresión de modelación lineal automatizada cuando la variable dependiente era numérica. En los casos de variables dependientes categóricas dicotómicas realizamos el análisis de regresión logística binaria.

Fueron consideradas estadísticamente significativas aquellas variables que obtenían un valor  $P < 0.05$ , con un coeficiente de confianza del 95%, utilizando la técnica conocida como “paso adelante” y así conocer si de la ecuación resultante, todas las variables encontradas son significativas, con lo que obtendríamos las variables que de forma independiente y estadísticamente significativa se relacionan con nuestras variables dependientes.

## **4. RESULTADOS**

## 4.1 Análisis Descriptivo

Los resultados están representados en la **Tabla 3**, así tenemos:

### 4.1.1 Demografía

Participaron 170 pacientes, la edad media de la población fue de 83 años ( $DE = \pm 6.9$ ). El grupo etario más frecuente fue el de 81 a 90 años con un 54.7% ( $n=93$ ) seguido por el grupo entre los 71 y 80 años con un 27.6% ( $n=47$ ), y el grupo  $> 90$  años siendo un 11.8% ( $n=20$ ) y el grupo menos frecuente se encontraba entre los 50 a 70 años con sólo un 5.9% ( $n=10$ ).

El sexo femenino fue el grupo más frecuente con un 62.9% ( $n=107$ ) de la población.

Si clasificamos por el lugar de residencia encontramos que el 51.8% ( $n=88$ ) provenía de zona urbana y el 48.2% de zona rural ( $n=82$ ).

### 4.1.2 Comorbilidades y hábitos

En 155 pacientes del total (91.2%) presentaban alguna comorbilidad, con una media de 2.5 ( $DE = \pm 1.5$ ) comorbilidades por paciente.

La enfermedad asociada con más frecuencia fue la hipertensión arterial, en 113 pacientes (66.5%), seguida por 59 casos con enfermedad cardiovascular (34.7%), dentro de ésta observamos 22 casos que presentaban cardiopatía isquémica (12.9%) y 21 casos con arritmias cardíacas (12.4%). También obtuvimos 44 casos con dislipemia (25.9%), diabetes mellitus en 30 casos (17.6%) y depresión en 27 casos (15.9%).

El hábito tabáquico fue referido por 15 casos (8.8%).

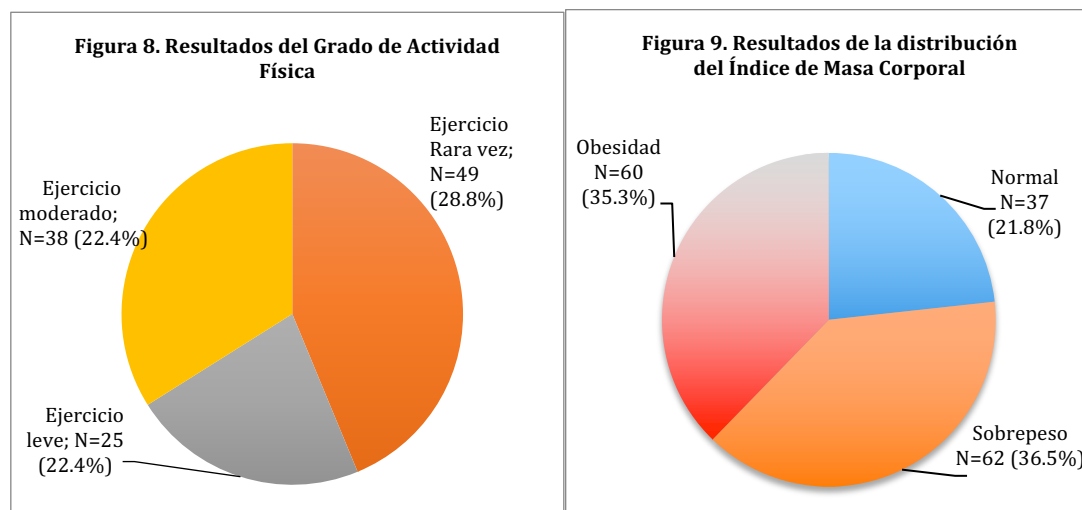
### 4.1.3 Actividad Física e Índice de Masa Corporal

De los 170 de pacientes que participaron, en 112 estaba reflejado el grado de actividad física en la historia clínica (65.9%) y en 58 pacientes (34.1%), no obtuvimos esta

información.

Así tenemos que el ejercicio rara vez, que es deambular en casa se observa en 49 pacientes (28.8%). Ejercicio ocasional o leve, caminatas cortas u ocasionales o con ayuda de andador en 25 pacientes (14.7%) y ejercicio moderado o habitual, caminatas diarias de al menos 30 minutos, en 38 pacientes (22.4%) (**Figura 8**).

La clasificación por Índice de masa corporal (IMC) estaba reflejada en la historia clínica de 159 pacientes (93.5%) y en 11 casos no (6.5%); de los cuales, 62 pacientes (36.5%) presentaban sobrepeso, 60 pacientes (35.3%) con obesidad y 37 pacientes (21.8%) como normal (**Figura 9**).



#### 4.1.4 Uso de Medicación Sistémica

Del total de la población estudiada, 146 pacientes consumían alguna medicación sistémica (85.9%) y 24 no lo hacían (14.1%).

En orden de frecuencia tenemos: los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y aldosterona o del sistema renina angiotensina (IECA/RAA), en 70 casos (41.2%), seguido por el uso de diuréticos en 58 casos (34.1%), luego 51 pacientes que toman estatinas (30%), consumo de anticoagulantes en 40 pacientes (23.5%), los antiagregantes



plaquetarios, como aspirina o clopidogrel, en 37 casos (21.8%) y los betabloqueantes en 30 casos (17.6%), como los más frecuentes. También mencionar que 63 casos (37.1%) consumían antioxidantes que son los comprimidos recomendados por el estudio AREDS para disminuir la progresión hacia la DMAE exudativa.

<b>Tabla 3. CARACTERÍSTICAS GENERALES</b>		
	n=170	Porcentaje %
Edad media (años)	83 años (DE= $\pm 6.9$ )	
50-70	10	5.9%
71-80	47	27.6%
81-90	93	54.7%
>91	20	11.8%
Sexo: Femenino	107	62.9%
Masculino	63	37.1%
Lugar residencia: Rural	82	48.2%
Urbana	88	51.8%
Antecedentes Médicos: Comorbilidades: Número de Comorbilidades	155 2.5 (DE= $\pm 1.5$ )	91.2%
Hipertensión Arterial	113	66.5%
Diabetes Mellitus	30	17.6%
Dislipidemia	44	25.9%
Enfermedad Cardiovascular	59	34.7%
- Cardiopatía isquémica	22	12.9%
- Arritmias cardíacas	21	12.4%
- Insuficiencia cardíaca	15	8.8%
Depresión	27	15.9%
Hábitos: Tabaco	15	8.8%
Actividad Física:	112	65.9%
Ejercicio Rara vez	49	28.8%
Ejercicio Ocasional	25	14.7%
Ejercicio Habitual	38	22.4%
Ejercicio Vigoroso	0	0%
Índice de Masa Corporal (IMC)	161	94.7%
Bajo	1	0.6%
Normal	37	21.8%
Sobrepeso	62	36.5%
Obesidad	60	35.3%
Medicación Sistémica	146	85.9%
Anticoagulantes	40	23.5%
Hipolipemiantes	51	30%
IECA/ RAA	70	41.2%
Diuréticos	58	34.1%
Betabloqueantes	30	17.6%
Calcio antagonistas	22	12.9%
Antiagregantes plaquetarios	37	21.8%
Protector Gástrico		
ADO	27	15.9%
Antidepresivos	24	14.1%
Antioxidantes	24	14.1%
	63	37.1%
IECA/RAA= Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina e inhibidor de renina angiotensina aldosterona, ADO= antidiabéticos orales HTO= Hipertenso Ocular		

#### 4.1.5 Comorbilidad Oftalmológica

Considerando un total de 170 pacientes y ojos que participaron de este estudio. Observamos que 89 casos eran pseudofáquicos (52.4%), y 28 casos presentaban un glaucoma no avanzado o hipertensión ocular (16.5%).

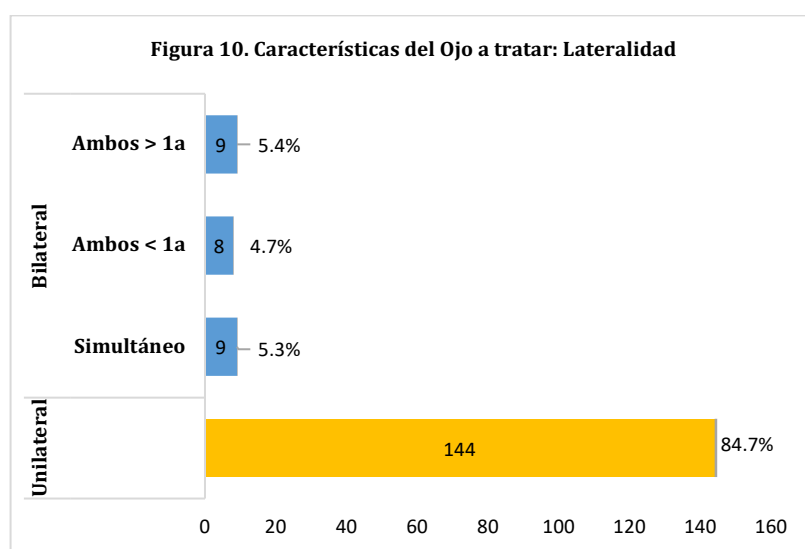
Al evaluar la presencia de Degeneración Macular asociada a la Edad (DMAE) en el ojo adelfo, 146 casos (82.3%) tenían descrito en la historia clínica algún grado de éste, 26 casos no presentaban signos de DMAE (15.3%), y en 6 casos (3.5%) no constaba este dato en la historia clínica. Siguiendo la clasificación utilizada por el estudio AREDS, observamos: 6 casos con DMAE temprana (3.1%), 44 casos con DMAE intermedia (25.9%), y 83 casos con DMAE avanzada (48.8%) subdividida en: 25 casos con atrofia geográfica (14.7%) y 28 casos con forma neovascular (16.5%), y 30 casos presentaban una cicatriz disciforme (17.6%) **(Tabla 4)**.

TABLA 4. COMORBILIDADES OFTALMOLOGICAS		
	Nº ojos (n=170)	Porcentaje %
Antecedentes Oftalmológicos:	89	52.4%
Pseudofáquico	28	16.5%
HTO y Glaucoma No Avanzado	146	82.3%
DMAE Ojo Adelfo:	26	16.4%
Ninguna	6	3.5%
DMAE Temprana	44	26%
DMAE Intermedia	83	48.8%
DMAE Avanzada	25	14.7%
Geográfica	28	16.6%
Neovascular	30	17.6%
Cicatriz Disciforme		
HTO: Hipertensión Ocular, DMAE: Degeneración Macular Asociada A La Edad		

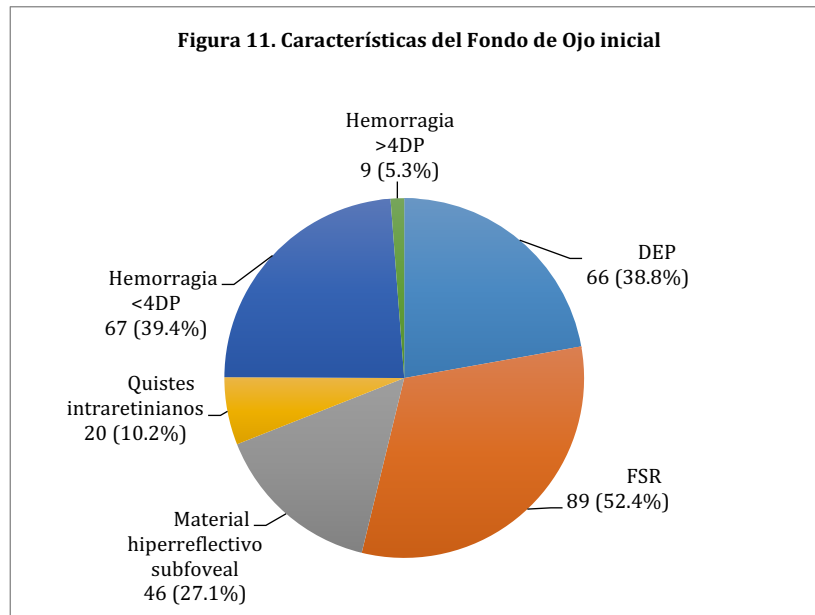
#### 4.1.6 Características del ojo a tratar

De los 170 pacientes que participaron en este estudio, 144 casos presentaron DMAE neovascular unilateral o presentaban un único ojo afectado en el momento del estudio (84.7%) y 26 casos presentaron afectos ambos ojos o de forma bilateral (15.3%) de los

cuales se presentaron simultáneamente o en el momento del estudio en 9 casos (5.4%), ambos ojos afectados y con menos de un año de diferencia entre un ojo y otro, en 8 casos (4.7%) y ambos ojos afectados y con más de un año de diferencia entre un ojo y otro en 9 casos (5.3%) **(Figura 10)**.

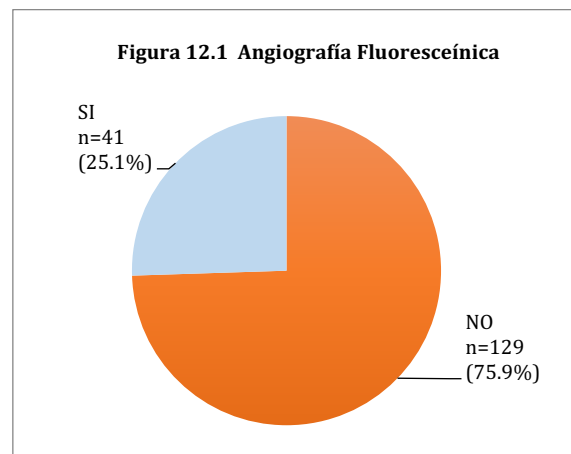


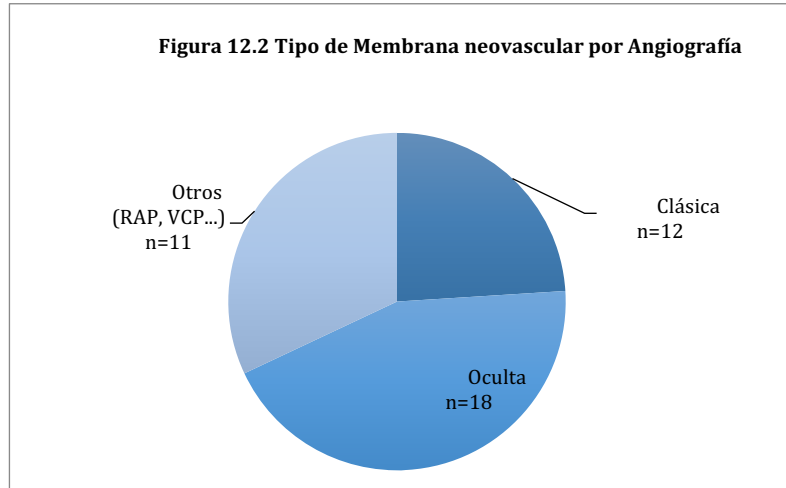
Las características del fondo de ojo inicial y corroborados con tomografía de coherencia óptica del grupo a estudio fueron según su frecuencia: fluido subretiniano en 89 casos (52.4%), hemorragia <4DP en 67 casos (39.4%), DEP en 66 casos (38.8%), material hiperreflectivo subfoveal en 46 casos (27.1%), quistes intrarretinianos en 16 casos (9.4%) y hemorragia >4DP en 9 casos (5.3%) **(Figura 11)**.



DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario, FSR: Fluido subretiniano, DP: dioptrías papilares

La prueba de contraste, angiografía fluoresceínica no fue realizada en 129 casos (75.9%); de los 41 casos que fue realizada (25.1%) se describió como: MNV clásica en 12 casos (7.1%), MNV oculta en 18 casos (10.6%) y otros (RAP, VCP) en 11 casos (6.5%) (**Figura 12.1 y 12.2**).

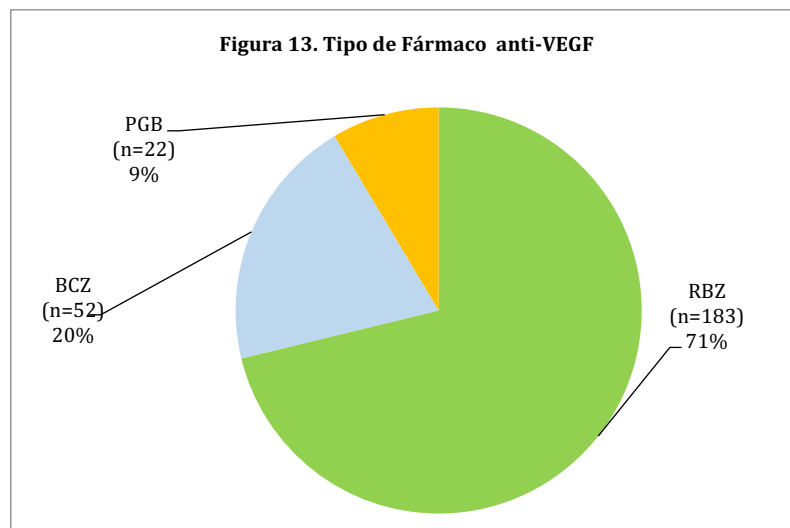




RAP: Proliferación Angiomatosa Retiniana, VCP: Vasculopatía polipoidea

#### 4.1.7 Características del Tratamiento realizado

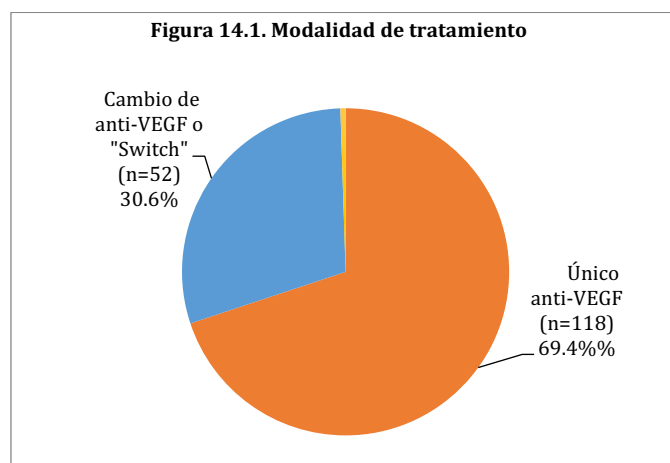
La media de tiempo de seguimiento fue de 27 meses (12-83 meses; DE=  $\pm 15$  meses). El fármaco utilizado con más frecuencia fue Ranibizumab en 159 casos (93.5%), seguido de Bevacizumab en 45 casos (26.5%) y Pegaptanib en 19 casos (11.2%) (**Figura 13**).



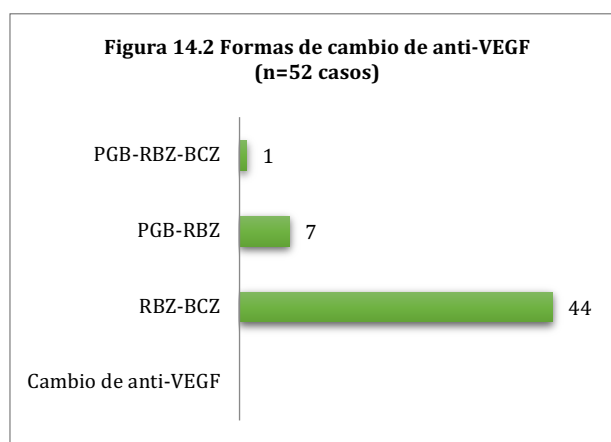
Anti-VEGF: Inhibidor del factor de crecimiento endotelial, PGB: Pegaptanib, RBZ: Ranibizumab, BCZ: Bevacizumab

La modalidad de tratamiento realizado durante el estudio, fue de la siguiente manera: monoterapia en 118 casos (69.4%); siendo Ranibizumab en 107 casos y Pegaptanib en 11

casos. Se decidió realizar cambio de anti-VEGF o “Switch” en 52 casos (30.6%), por posible no respuesta o fenómeno de taquifilaxia, de los cuales 44 casos fue “Switch” RBZ a BCZ, 7 casos de PGB a RBZ y 1 caso de PGB a RBZ y luego a BCZ. Sólo en un caso se cambió a terapia fotodinámica (**Figura 14.1 y Figura 14.2**).



Anti-VEGF: Inhibidor del factor de crecimiento vascular-endotelial

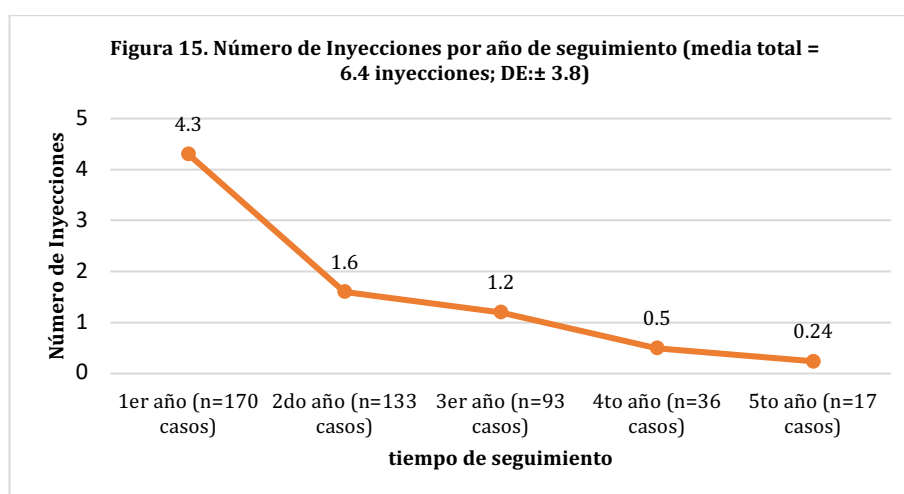


Anti-VEGF: Inhibidor del factor de crecimiento vascular endotelial, PGB: Pegaptanib, RBZ: Ranibizumab, BCZ: Bevacizumab

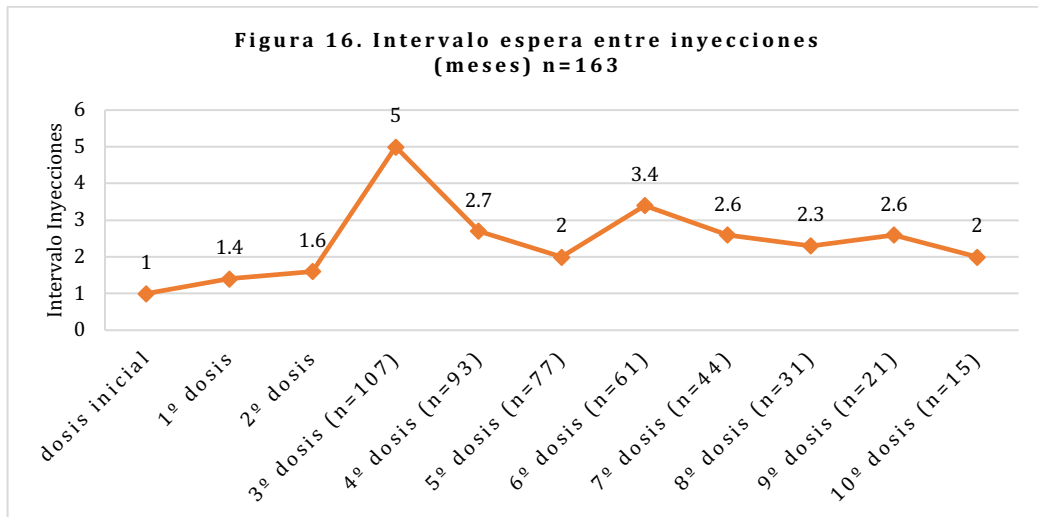
El protocolo de tratamiento más utilizado fue Pro-re-nata en 162 casos (95.3%), seguido por 6 casos (3.5%) en protocolo tratar y extender que estaban inyectándose cada de 12 semanas y dos casos en pauta mensual (0.6%).

Se decidió realizar dosis de carga de 3 inyecciones en 114 casos (67.1%) y en 56 casos no se realizó dosis de carga (32.9%).

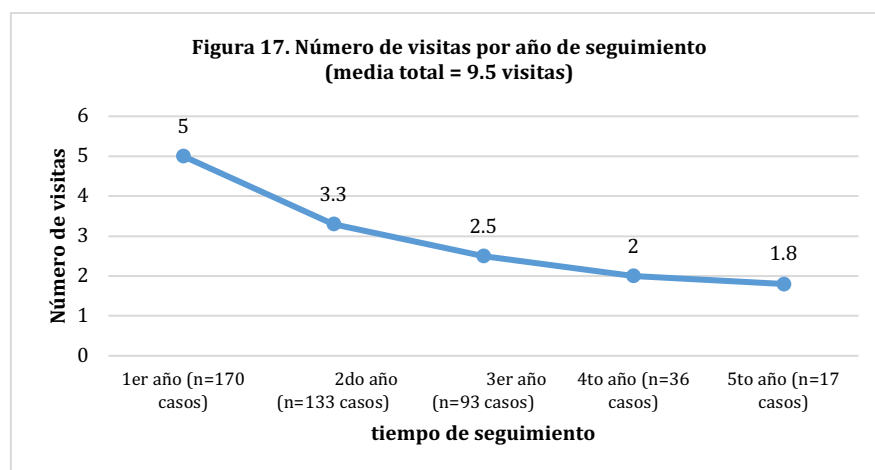
El número total de inyecciones aplicadas durante el seguimiento del estudio fueron de 1082 inyecciones, siendo la media del total de inyecciones de 6,4 inyecciones ( $DE= \pm 3.8$ ). El primer año ( $n= 170$  ojos) se colocaron una media de 4.3 inyecciones ( $DE= \pm 1.7$ ), el segundo año ( $n=133$  ojos) fue una media de 1.6 inyecciones ( $DE= \pm 2$ ) y el tercer año ( $n=93$  ojos) fue una media de 1.2 inyecciones ( $0-10$ ;  $DE= \pm 1.8$ ), en el cuarto año ( $n=36$ ) una media de 0.5 inyecciones ( $0-4$ ,  $DE= \pm 1.2$ ) y en el quinto año ( $n=17$ ), la media fue de 0.24 inyecciones ( $0-2$ ,  $DE= \pm 0.7$ ) (**Figura 15**).



El intervalo (en meses) de espera entre inyecciones durante el seguimiento también fueron valoradas y obtuvimos los siguientes resultados: 1º y 2º dosis, de 1 mes ( $DE= \pm 1.2$ ), entre la 2º y 3º dosis, 1 mes ( $DE= \pm 1.4$ ), entre la 3º y 4º dosis, de 5 meses ( $DE= \pm 6.6$ ), entre la 4º y 5º dosis, de 2.6 meses ( $1-14$   $DE= \pm 2.6$ ), entre la 5º y 6º dosis, de 2 meses ( $DE= \pm 2$ ), entre la 6º y 7º dosis, de 3.3 meses ( $1-27$   $DE= \pm 4$ ), entre la 7º y 8º dosis, de 2.5 meses ( $DE= \pm 2.5$ ), entre la 8º y 9º dosis, de 2.3 meses ( $DE= \pm 1.4$ ), entre la 9º y 10º dosis, de 2.5 meses ( $DE= \pm 2$ ) y entre la 10º y 11º dosis, de 2.3 meses ( $DE= \pm 1.3$ ). Con un intervalo medio de 1.9 meses ( $DE= \pm 1.37$ ), tras la dosis de carga (**Figura 16**).



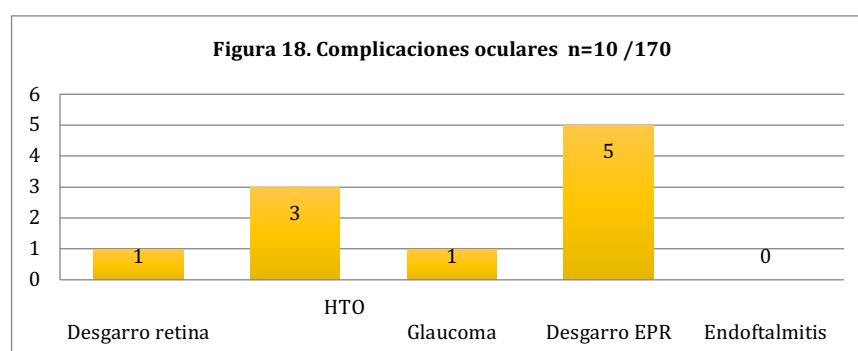
Si valoramos el número de visitas o controles que requirieron estos pacientes durante el seguimiento tenemos: una media total de 9.5 visitas ( $DE= \pm 5.5$ ), el primer año ( $n=170$  casos) se realizaron una media de 5 visitas ( $DE= \pm 2$ ), el segundo año ( $n=133$  casos), una media de 3 visitas ( $DE= \pm 2$ ), el tercer año ( $n=93$  ojos), una media de 2.5 visitas ( $DE= \pm 2$ ), el cuarto año ( $n=36$  casos), la media de visitas fueron de 2 visitas ( $DE= \pm 2$ ) y el quinto año ( $n=21$  casos), la media de seguimiento fue también de 1.8 visitas ( $DE= \pm 2$ ) (**Figura 17**).





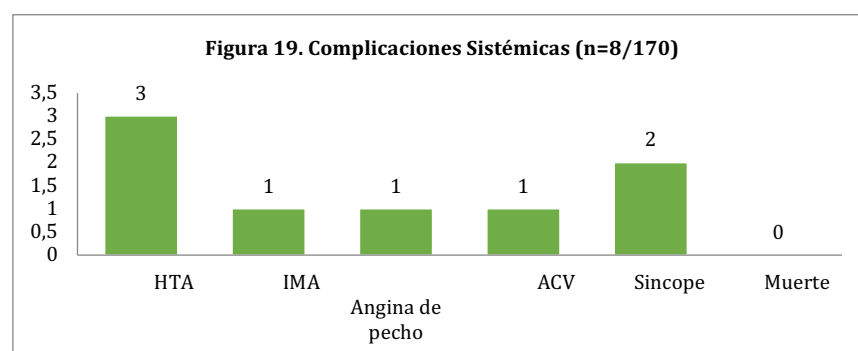
## 4.2 Complicaciones Oculares y sistémicas durante el estudio

De los 170 ojos estudiados y 1082 inyecciones aplicadas en total durante los 27 meses de seguimiento, se observaron 10 casos (5.9%) con complicaciones oculares: 1 caso con desgarro retiniano (0.6%), 3 casos que presentaron hipertensión ocular (1.8%), 1 caso que fue diagnosticado de Glaucoma (0.6%), 5 casos con desgarro del epitelio pigmentario (2.9%), no encontramos casos de: endoftalmitis, desprendimiento de retina, hemovitreo o cataratas (**Figura 18**).



HTO: Hipertensión Ocular, EPR: Epitelio pigmentario de la Retina

Casos con complicaciones sistémicas fueron observadas en 8 pacientes (4.2%): 3 casos de hipertensión arterial (1.8%), 1 caso de infarto agudo de miocardio (0.6%), 1 caso de angina de pecho (0.6%), 1 caso de accidente cerebro-vascular (0.6%), 2 casos de síncope (1.2%), no hallamos ningún caso de fallecimiento durante el seguimiento (**Figura 19**).

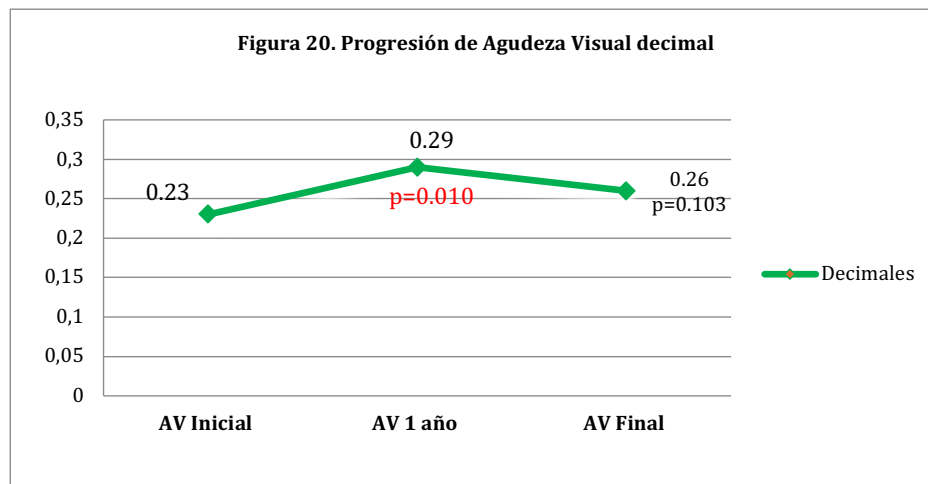


HTA: Hipertensión Arterial, IMA: Infarto Agudo de Miocardio, ACV: Accidente cerebrovascular

### 4.3 Análisis Univariable

#### 4.3.1 Evolución de la Agudeza visual

La media de la agudeza visual (AV) inicial fue de 0.23 decimal ( $DE = \pm 0.22$ ), al año de seguimiento la media de la AV fue de 0.29 decimal ( $DE = \pm 0.2$ ), siendo esta diferencia estadísticamente significativa, test t-student  $p=0.010$ . Y la media de la agudeza final fue de 0.26 decimal ( $DE = \pm 0.3$ ), no siendo significativa, test t-student  $p=0.103$  con respecto a la AV inicial (**Figura 20**).



AV: Agudeza Visual

La distribución por rangos de la AV durante el seguimiento fue: de los 38 casos con AV inicial  $< 0.05$  decimal, la media de la AV final fue de 0.03 decimal ( $DE = \pm 0.03$ ). La mayoría de estos casos ( $n=28$ ) se mantuvieron en este rango de visión al final del seguimiento (75%), 6 casos presentaron una AV final en el rango de  $> 0.05$  y  $< 0.1$  (15.6%) y 4 casos presentaron una AV final en el rango de  $> 0.1$  y  $< 0.4$  (9.4%), ningún caso llegó a una AV final  $> 0.5$  decimal.

De los 23 casos en los que la AV inicial fue de  $> 0.05$  y  $< 0.1$  decimales, la media de AV final fue de 0.1 decimal ( $DE = \pm 0.17$ ). De estos casos, 11 casos (47.1%) la AV final fue  $< 0.05$  decimal, en 5 casos (23.5%) consiguieron una AV final  $> 0.05$  y  $< 0.1$  decimales y en 5 casos

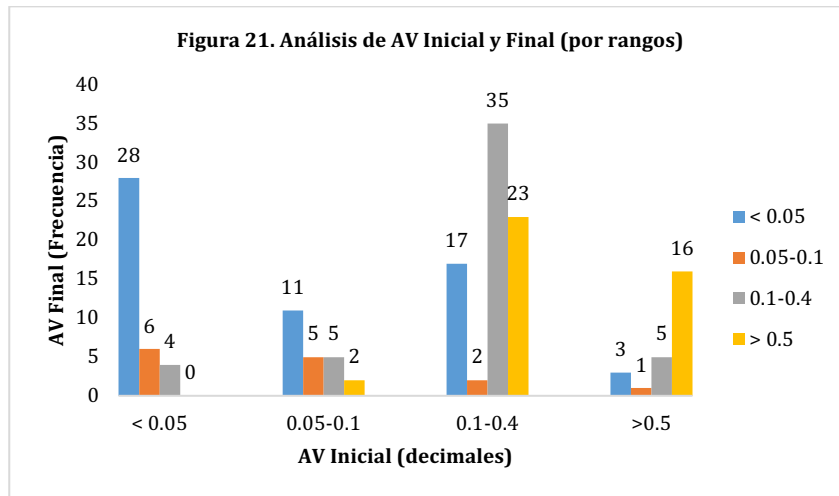
(25%) presentaron una AV final entre  $>0.1$  y  $< 0.4$  decimales y 2 casos consiguieron una AV final  $> 0.5$  (5.9%).

En 77 casos la AV inicial fue entre  $> 0.1$  a  $< 0.4$  decimal, obteniendo una media de AV final de 0.32 decimal (DE=  $\pm 0.28$ ). De estos casos, la mayoría, 35 casos (46.5%) se mantuvieron en este rango de visión, 23 casos (29.6%) pasaron a AV final  $>0.5$  decimal y 17 casos (21.1%) pasaron a una AV final  $< 0.05$  decimales.

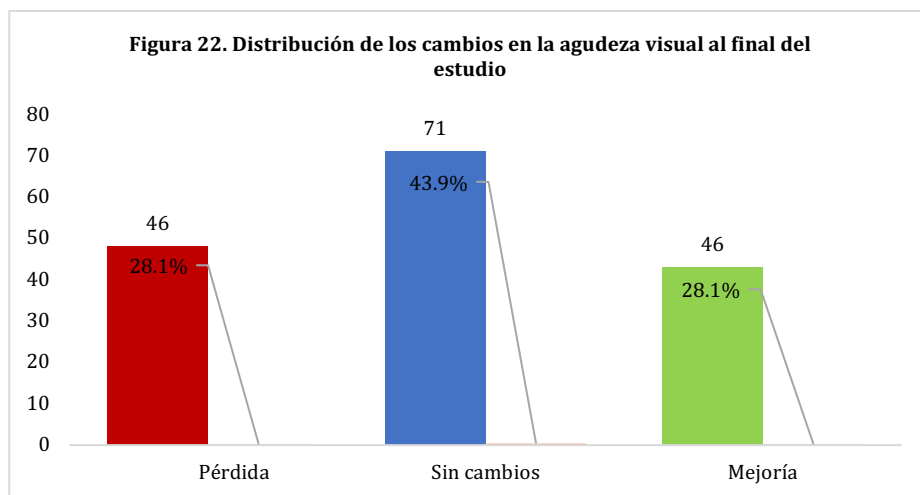
Finalmente, en 25 casos la AV inicial fue  $> 0.5$  decimal, obteniendo una AV final media de 0.59 decimal (DE =  $\pm 0.33$ ). De estos casos, la mayoría, 16 casos, se mantuvieron en ese rango de visión (65%), en 5 casos (20%) pasaron a una AV final entre  $>0.1$  y  $< 0.4$  decimales y 3 casos (10%) pasaron a una AV final  $<0.05$  decimal. Siendo estadísticamente significativo,  $p=0,000$  (Tabla 5.1 y 5.2) (Figura 21).

Tabla 5.1 Análisis de la AV Inicial por rangos y la media de la AV final (decimal)			
		AV final media (decimal)	DE
AV Inicial (Rangos)	$< 0.05$	0.03	$\pm 0.03$
	0.05-0.1	0.10	$\pm 0.17$
	0.1-0.4	0.32	$\pm 0.28$
	$> 0.5$	0.59	$\pm 0.33$
AV: Agudeza Visual, $p= 0.000$			

Tabla 5.2 Análisis de la AV Inicial y Final por rangos de visión						
AV (decimales)		AV final				Total
		$< 0.05$	0.05-0.1	0.1-0.4	$> 0.5$	N= 163
AV Inicial	$< 0.05$	28 (75%)	6 (15.6%)	4 (9.4%)	0 (0%)	38 (22.1%)
	0.05-0.1	11 (47.1%)	5 (23.5%)	5 (23.5%)	2 (5.9%)	23 (13.1%)
	0.1-0.4	17 (21.1%)	2 (2.8%)	35 (46.5%)	23 (29.6%)	77 (50.3%)
	$> 0.5$	3 (10%)	1 (5%)	5 (20%)	16 (65%)	25 (14.5%)
		59 (36.5%)	15 (8.3%)	50 (32.1%)	39 (23.1%)	
AV: Agudeza Visual.						



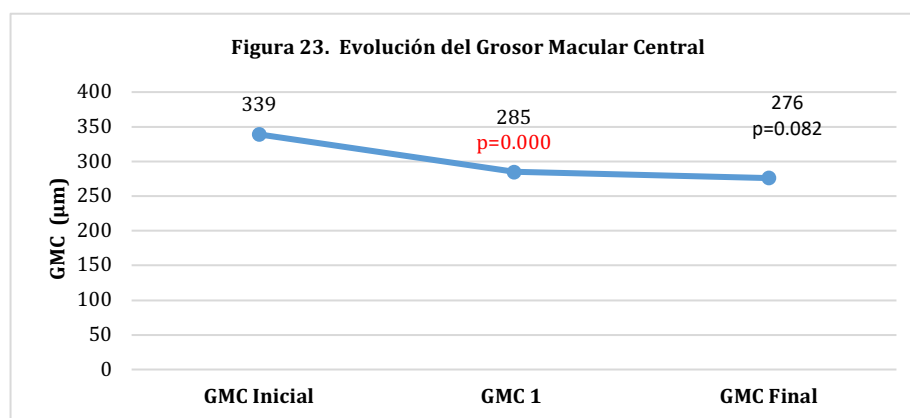
La media de la ganancia visual (LogMAR) de los casos fue de  $-0,06\text{LogMAR}$  (DE:  $\pm 0,56$ ), y la distribución de esta ganancia fue: empeoramiento o pérdida visual ( $< -0,30\text{LogMAR}$ ) en 49 casos (28.1%), mantenimiento o sin cambios en 71 casos (43.9%) y mejoría visual ( $> +0,30\text{LogMAR}$ ) en 46 casos (28.1%) (**Figura 22**).



### 4.3.2 Evolución del Grosor macular central

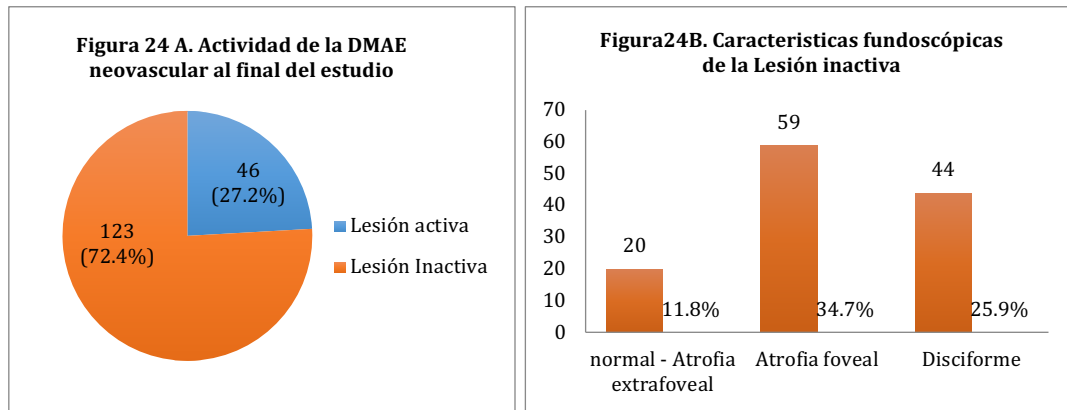
La media del grosor macular central (GMC) obtenido por tomografía de coherencia óptica (OCT), fue al inicio de 339  $\mu\text{m}$  ( $\text{DE} = \pm 111 \mu\text{m}$ ), al año el GMC fue de 285  $\mu\text{m}$  ( $\text{DE} = \pm 98 \mu\text{m}$ ), y al final del seguimiento la media fue de 276  $\mu\text{m}$  ( $\text{DE} = \pm 123 \mu\text{m}$ ). Los cambios en el GMC inicial y final fueron estadísticamente significativos ( $p = 0.000$ ). Así también, la GMC inicial y la GMC 1 año fueron significativos ( $p = 0.000$ ). Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre la GMC 1 año y GMC final ( $p = 0.082$ ) (**Figura 23**).

La reducción media fue de -68  $\mu\text{m}$  ( $\text{DE} = \pm 121,96 \mu\text{m}$ ).

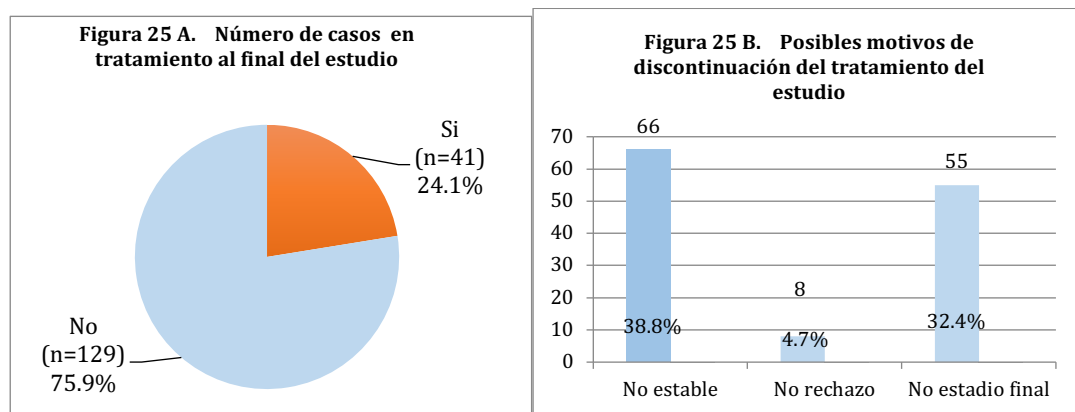


### 4.3.3 Características de la lesión neovascular al final del seguimiento y razones de discontinuar el tratamiento

Se clasificó como lesión activa (presencia de FSR, DEP, EMQ o nueva hemorragia, nueva NVC o aumento de ésta o disminución de la agudeza visual) en 46 casos (27.2%). La lesión se clasificó como inactiva en 123 casos (72.4%), de los cuales se describieron como: Lesión inactiva con fovea normal en 20 casos (11.8%), lesión inactiva con atrofia foveal en 59 casos (34.7%) y lesión cicatriz disciforme en 44 casos (25.9%) (**Figura 24 A y 24 B**).

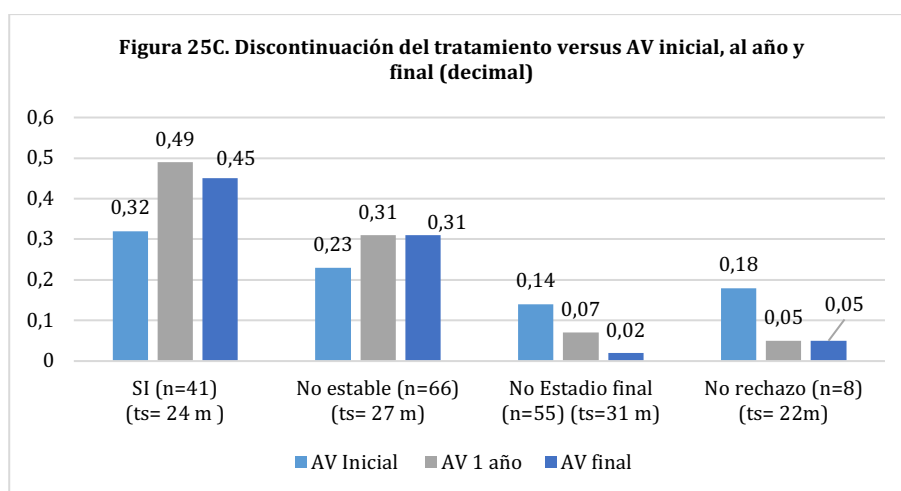


Así mismo observamos que 41 casos continuaban recibiendo tratamiento con antiangiogénicos al final del seguimiento (24.1%). El resto, 129 casos (75.9%) habían discontinuado el tratamiento y los motivos de ello fueron: en 66 casos (38.8%) en los que la enfermedad fue considerada estable, en 55 casos (32.4%) sin tratamiento porque se consideraban en estadio final presencia de disciforme o con gran componente atrófico foveal y/o no se observaba mayor beneficio del tratamiento en la agudeza visual, y 8 casos (4.7%) rechazaron continuar tratándose (**Figura 25 A, B y C**).



Asimismo, en la **Figura 25C** presentamos los motivos de no tratamiento contrastado con la evolución de la agudeza visual, tenemos: los que seguían tratándose (n=41), tenían una media de seguimiento de 24 meses (DE= ±12), iniciaron con una AV de 0.32 decimal, que al año era de 0.49 decimal y una AV final de 0.45 decimal. De los casos que no recibían tratamiento y estaban estables (n=66), tenían una media de seguimiento de 27 meses (DE= ±14), la AV inicial fue de 0.23 decimal, al año fue de 0.31 decimal y al AV final se

mantenían en 0.31 decimal. Los que no se trataban porque se consideraron estadio final (n=55), con una media de seguimiento de 31 meses (DE=  $\pm 16$  ) la AV inicial fue de 0.14 decimal, al año 0.07 decimal y la AV final de 0.02 decimal. Y los que rechazaron continuar tratándose (n=8), tenían una media de seguimiento de 22 meses (DE=  $\pm 11$ ), la AV inicial fue de 0.18 decimal, al año 0.05 decimal y final de 0.05 decimal, obteniendo diferencias en la AV inicial, 1 año y final estadísticamente significativas visual ( $p=0.000$ ), pero no lo fue con el tiempo de seguimiento ( $p= 0.057$ )



Análisis estadístico del estado del tratamiento vs AV basal, 1 año y final,  $p=0.000$  en todos los grupos; estado de tratamiento vs tiempo de seguimiento,  $p=0.057$

AV = agudeza visual, ts= tiempo de seguimiento, m= meses.

#### 4.3.4 Análisis de las variables asociadas con el resultado Visual:

Las variables que obtuvieron una  $p<0.1$  al evaluarlas frente a la AV final (LogMAR) y que se consideraron para el análisis multivariable fueron: la depresión, la enfermedad cardiovascular, la actividad física ocasional, la actividad física moderada, el uso de protector gástrico, la presencia de fluido subretiniano (FSR), la presencia de material hiperreflectivo subfoveal, la lesión activa, la lesión inactiva con fovea sana, la lesión inactiva con cicatriz atrófica y disciforme, el cambio de medicación "Switch", el uso del antiangiogénico Bevacizumab, la edad, la AV inicial (LogMAR), el número de inyecciones y el número de visitas.

Así mismo, las variables que obtuvieron una  $p < 0.1$  al evaluarlas frente a la ganancia visual (AV inicial (LogMAR) – AV final (LogMAR)) fueron: la depresión, la enfermedad cardiovascular, IMC normal, IMC sobrepeso, el uso de ECA/ARA, uso de antidepresivos, la lesión activa, lesión inactiva con fovea sana, lesión inactiva con cicatriz disciforme, el uso del antiangiogénico Ranibizumab, la AV inicial (LogMAR) y la reducción del GMC (**Tablas 6, 7 y 8**).

Igualmente, las variables que obtuvieron una  $p < 0.1$  al evaluarlas frente a la mejoría en la AV ( $> +0.30$  LogMAR), y que se tomaron para el análisis multivariable fueron: la enfermedad cardiovascular, el uso de anticoagulantes, uso de antidepresivos, la presencia de FSR, la presencia de DEP, lesión inactiva con fovea normal, lesión inactiva con cicatriz disciforme, y el número de inyecciones.

Del mismo modo, las variables que obtuvieron una  $p < 0.1$  al evaluarlas frente a la pérdida o empeoramiento en la AV ( $< -0.30$  LogMAR) y que se consideraron para el análisis multivariable fueron: IMC normal, el uso de IECA/RAA, el uso de anticoagulantes, uso de antidepresivos, la presencia de quistes intrarretinianos, lesión inactiva con fovea normal, lesión inactiva con cicatriz disciforme, lesión activa, Ranibizumab y la AV inicial (LogMAR).



Tabla 6. Resultados del Analisis Univariable de los Factores generales y clínicos asociados con la AV final, La Ganancia visual, la Mejoría y en el Empeoramiento										
	AV Final (LogMAR)	p	Ganancia Visual (LogMAR)	p	Mejoría Visual		p	Empeoramiento Visual		p
					SI	NO		SI	NO	
Femenino	0,97		-0,04		25 (64,1%)	63 (63%)		25 (64,1%)	63 (63%)	
Masculino	1,07	0,367	-0,09	0,652	14 (35,9%)	37 (37%)	0,904	14 (35,9%)	37 (37%)	0,904
Rural	0,95		0,01		21 (53,8%)	50 (50%)		16 (41%)	55 (55%)	
Urbana	1,06	0,349	-0,12	0,176	18 (46,2%)	50 (50%)	0,684	23 (59%)	45 (45%)	0,139
HTA (SI)	1		-0,07		27 (69,2%)	66 (66%)		29 (74,4%)	64 (64%)	
(No)	1,01	0,878	-0,04	0,789	12 (30,8%)	34 (34%)	0,716	10 (25,6%)	36 (36%)	0,244
DM (SI)	1,08		-0,06		6 (15,4%)	19 (19%)		7 (17,9%)	18 (18%)	
(No)	0,98	0,512	-0,06	0,998	33 (84,6%)	81 (81%)	0,618	32 (82,1%)	82 (82%)	0,994
Dislipemia (SI)	1,02		-0,04		11 (28,2%)	28 (28%)		12 (30,8%)	27 (27%)	
(No)	1	0,789	-0,06	0,877	28 (71,8%)	72 (72%)	0,981	27 (769,2%)	73 (73%)	0,657
Depression (SI)	1,3		-0,22		3 (7,7%)	16 (16%)		8 (20,5%)	11 (11%)	
(No)	0,96	0,05	-0,03	0,07	36 (92,3%)	84 (84%)	0,2	31 (79,5%)	89 (89%)	0,142
(SI)	1,16		-0,17		7 (17,9%)	44 (44%)		18 (46,2%)	33 (33%)	
(No)	0,92	0,027	0,01	0,058	32 (82,1%)	56 (56%)	0,004	21 (53,8%)	67 (67%)	0,148
Tabaco (SI)	0,98		-0,27		3 (7,9%)	10 (10,6%)		5 (12,8%)	8 (8,6%)	
(No)	0,99	0,982	-0,04	0,235	35 (92,1%)	84 (89,4%)	0,756	34 (87,2%)	85 (91,4%)	0,458
(SI)	1,12		-0,12		13 (41,9%)	29 (46%)		15 (50%)	27 (42,2%)	
(NO)	0,87	0,054	-0,02	0,413	18 (58,1%)	34 (54%)	0,707	15 (50%)	37 (57,8%)	0,478
(SI)	0,93		0,1		7 (22,6%)	11 (17,5%)		4 (13,3%)	14 (21,9%)	
(NO)	1	0,643	-0,1	0,283	24 (77,4%)	52 (82,5%)	0,553	26 (86,7%)	50 (78,1%)	0,408
(SI)	0,83		-0,08		11 (35,5%)	23 (36,5%)		11 (36,7%)	23 (35,9%)	
(NO)	1,07	0,098	-0,06	0,855	20 (64,5%)	40 (63,5%)	0,923	19 (63,3%)	41 (64,1%)	0,945
IMC normal (SI)	1,07		-0,2		9 (23,1%)	23 (24,7%)		13 (34,2%)	19 (20,2)	
(NO)	0,97	0,409	-0,01	0,094	30 (76,9%)	70 (75,3%)	0,84	25 (65,8%)	75 (79,8%)	0,089
IMC sobrepeso (SI)	0,95		0,09		18 (46,2%)	31 (33,3%)		10 (26,3%)	39 (41,5%)	
(NO)	1,02	0,536	-0,15	0,019	21 (53,8%)	62 (66,7%)	0,164	28 (73,7%)	55 (58,5%)	0,102
IMC obesidad (SI)	0,98		-0,11		12 (30,8%)	38 (40,9%)		15 (39,5%)	35 (37,2%)	
(NO)	1	0,926	-0,02	0,386	27 (69,2%)	55 (59,1%)	0,276	23 (60,5%)	59 (62,8%)	0,810
Anticoagulantes (SI)	1,1		-0,18		5 (12,8%)	28 (28%)		13 (33,3%)	20 (20%)	
(NO)	0,98	0,305	-0,02	0,12	34 (87,2%)	72 (72%)	0,076	26 (66,7%)	80 (80%)	0,097
Hipolipemiantes (SI)	1,08		-0,12		11 (28,2%)	33 (33%)		16 (41%)	28 (28%)	
(NO)	0,97	0,326	-0,03	0,342	28 (71,8%)	67 (67%)	0,585	23 (59%)	72 (72%)	0,138
ECA/ RAA inhibidores (SI)	1,1		-0,23		15 (38,5%)	42 (42%)		26 (66,7%)	31 (31%)	
(NO)	0,96	0,328	0,07	0,001	24 (61,5%)	58 (58%)	0,703	13 (33,3%)	69 (69%)	0,0001
Diuréticos (SI)	1,11		-0,17		10 (25,6%)	38 (38%)		17 (43,6%)	31 (31%)	
(NO)	0,95	0,202	-0,002	0,111	29 (74,4%)	62 (62%)	0,169	22 (56,4%)	69 (69%)	0,161
Betabloqueantes (SI)	1,01		-0,02		8 (20,5%)	18 (18%)		8 (20,5%)	18 (18)	
(NO)	1	0,942	-0,06	0,751	31 (79,5%)	82 (82%)	0,733	31 (79,5%)	81 (82%)	0,733
Calcio antagonistas (SI)	0,96		-0,22		4 (10,3%)	12 (12%)		6 (15,4%)	10 (10%)	
(NO)	1,01	0,751	-0,04	0,21	35 (89,7%)	88 (88%)	0,772	33 (84,6%)	90 (90%)	0,371
Antiagregantes plaquetarios	1,1		-0,06		8 (20,5%)	25 (25%)		7 (17,9%)	26 (26%)	
(NO)	0,98	0,382	-0,05	0,915	31 (79,5%)	75 (75%)	0,576	32 (82,1%)	74 (74%)	0,316
Protector Gástrico (SI)	1,27		-0,22		4 (10,3%)	14 (14%)		6 (15,4%)	12 (12,1%)	
(NO)	0,96	0,029	-0,03	0,394	35 (89,7%)	86 (86%)	0,555	33 (84,6%)	88 (87,9%)	0,593
Antidepresivo (SI)	1,21		-0,36		2 (5,1%)	16 (16%)		9 (23,1%)	9 (9%)	
(NO)	0,97	0,142	-0,01	0,016	37 (94,9%)	84 (84%)	0,099	30 (76,9%)	91 (91%)	0,026
(SI)	0,99		-0,07		11 (28,2%)	36 (36%)		13 (33,3%)	34 (34%)	
(NO)	1	0,779	-0,04	0,863	28 (71,8%)	64 (64%)	0,383	26 (66,7%)	66 (66%)	0,940

AV: Arudeza Visual. HTA: Hinerension Arterial. DM: Diabetes Mellitus. IMC:Indice de Masa Corporal. ECA/RAA: Enzima convertidora angiotensina /renina angiotensina aldosterona

AV: Agudeza Visual, HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes Mellitus, IMC: Índice de Masa Corporal, ECA/RAA: Enzima convertidora angiotensina /renina angiotensina aldosterona

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo  $p > 0,05$  y en azul  $p < 0,1$  y  $> 0,05$

Tabla 7. Resultados del Analisis Univariable de los Factores Oftalmológicos asociados con la AV final, La Ganancia visual, la Mejoría y en el Empeorami										
	AV final	p	Ganancia AV	p	Mejoría Visual		p	Empeoramiento Visual		p
	(LogMAR)		(LogMAR)		SI	NO		SI	NO	
Pseudofaquia (SI)	1,04		-0,05		23 (59%)	47 (47%)		26 (56,4%)	48 (48%)	
	(NO)	0,96	0,458	-0,06	0,925	16 (41%)	53 (53%)	0,205	17 (43,6%)	52 (52%)
HTO o Glaucoma (SI)	1,02		-0,07		6 (15,4%)	16 (16%)		7 (17,9%)	15 (15%)	
	(NO)	1	0,828	-0,06	0,945	33 (84,6)	84 (84%)	0,929	32 (82,1%)	85 (85%)
DMAE ojo adelfo										
Temprana (SI)	1		-0,2		2 (5,4%)	3 (3,3%)		2 (5,6%)	3 (3,2%)	
	(NO)	0,96	0,759	-0,04	0,84	35 (94,6)	89 (96,7%)	0,624	34 (94,4%)	90 (96,8%)
Intermedia (SI)	0,93		-0,01		7 (17,9%)	27 (27%)		9 (23,1%)	25 (25%)	
	(NO)	1,02	0,421	-0,06	0,234	32 (82,1%)	73 (73%)	0,265	30 (76,9%)	75 (75%)
Avanzada Geografica (SI)	0,94		-0,003		5 (12,8%)	14 (14%)		4 (10,3%)	15 (15%)	
	(NO)	1,03	0,587	-0,09	0,714	34 (87,2%)	86 (86%)	0,549	35 (89,7%)	85 (85%)
Avanzada NVC (SI)	0,98		-0,06		7 (17,9%)	18 (18%)		7 (17,9%)	18 (18%)	
	(NO)	1,01	0,792	-0,05	0,828	32 (82,1%)	82 (82%)	0,994	32 (82,1%)	82 (82%)
Avanzada disciforme (SI)	0,97		-0,07		10 (25,6%)	15 (15%)		7 (17,9%)	18 (18%)	
	(NO)	1,01	0,807	-0,05	0,59	29 (74,4%)	85 (85%)	0,142	32 (82,1%)	82 (82%)
Lateralidad Ojo afecto										
Unilateral	1,01		-0,05		33 (84,6%)	84 (84%)		32 (82,1%)	85 (85%)	
	Bilateral	0,97	0,733	-0,09	0,631	6 (15,4%)	16 (16%)	0,929	7 (17,9%)	15 (15%)
FO inicial										
DEP (SI)	1,02		-0,13		12 (30,8%)	48 (48%)		18 (46,2%)	42 (42%)	
	(NO)	0,98	0,732	-0,001	0,177	27 (69,2%)	52 (52%)	0,065	21 (53,8%)	58 (58%)
FSR (SI)	0,9		-0,04		24 (61,5%)	44 (44%)		15 (38,5%)	53 (53%)	
	(NO)	1,11	0,065	-0,07	0,719	15 (38,5%)	56 (56%)	0,063	24 (61,5%)	47 (47%)
EMQ (SI)	0,94		-0,12		3 (7,7%)	11 (11%)		7 (17,9%)	7 (7%)	
	(NO)	1,01	0,746	-0,05	0,489	36 (92,3%)	89 (89%)	0,56	32 (82,1%)	93 (93%)
Hemo <4DP (SI)	1,03		-0,12		14 (35,9%)	43 (43%)		18 (46,2%)	39 (39%)	
	(NO)	0,98	0,681	-0,02	0,284	25 (64,1%)	57 (57%)	0,444	21 (53,8%)	61 (61%)
Hemo > 4DP (SI)	1,64		0,14		2 (5,1%)	4 (4%)		1 (2,6%)	5 (5%)	
	(NO)	1	0,018	-0,06	0,476	37 (94,9%)	96 (96%)	0,769	38 (98,4%)	95 (95%)
fibrosis (SI)	1,19		-0,02		9 (23,1%)	31 (31%)		10 (25,6%)	30 (30%)	
	(NO)	0,93	0,024	-0,07	0,613	30 (76,9%)	69 (69%)	0,354	29 (74,4%)	70 (70%)
FO final										
Activo (SI)	0,64		0,09		15 (38,5%)	26 (26,3%)		7 (17,9%)	34 (34,3%)	
	(NO)	1,16	0,0001	-0,12	0,045	24 (61,5%)	73 (73,7%)	0,158	32 (82,1%)	65 (65,7%)
Inactivo Normal (SI)	0,3		0,36		10 (25,6%)	8 (8,1%)		1 (2,6%)	17 (17,2%)	
	(NO)	1,11	0,0001	-0,12	0,0001	29 (74,4%)	91 (91,9%)	0,006	38 (97,4%)	82 (82,8%)
Inactivo Atrofia fovea (SI)	1,15		-0,11		11 (28,2%)	35 (35,4%)		17 (43,6%)	29 (29,3%)	
	(NO)	0,94	0,056	-0,03	0,461	28 (71,8%)	64 (64,6%)	0,422	22 (56,4%)	70 (70,7%)
Inactivo Disciforme (SI)	1,61		-0,4		3 (7,7%)	30 (30,3%)		14 (35,9%)	19 (19,2%)	
	(NO)	0,82	0,0001	0,05	0,0001	36 (92,3%)	69 (69,7%)	0,005	25 (64,1%)	80 (80,8%)
Características del tratamiento										
Dosis de carga (SI)	1,05		-0,05		25 (64,1%)	71 (71%)		25 (64,1%)	71 (71%)	
	(NO)	0,9	0,196	-0,06	0,943	14 (35,9%)	29 (29%)	0,429	14 (35,9%)	29 (29%)
Switch (SI)	0,83		-0,05		14 (35,9%)	27 (27%)		9 (23,1%)	32 (32%)	
	(NO)	1,08	0,033	-0,06	0,909	25 (64,1%)	73 (73%)	0,301	30 (76,9%)	68 (68%)
Ranibizumab (SI)	1,0		-0,03		38 (97,4%)	90 (90%)		33 (84,6%)	95 (95%)	
	(NO)	1,17	0,408	-0,38	0,046	1 (2,6%)	10 (10%)	0,183	6 (15,4%)	5 (5%)
Bevacizumab (SI)	0,82		-0,07		13 (33,3%)	26 (26%)		9 (23,1%)	30 (30%)	
	(NO)	1,07	0,030	-0,05	0,870	26 (66,7%)	74 (74%)	0,387	30 (76,9%)	70 (70%)
Pegaptanib (SI)	1,1		-0,3		2 (5,1%)	11 (11%)		6 (15,4%)	7 (7%)	
	(NO)	1,0	0,463	-0,04	0,16	37 (94,9%)	89 (89%)	0,285	33 (84,6%)	93 (93%)
AV: Agudeza Visual, HTO: Hipertension Ocular, DMAE: Degeneracion Macular Asociada a la Edad, NVC: Neovascularizacion coroidea, FO: Fondo de Ojo, DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario, FSR: Fluido Subretiniano, EMO: Edema macular quístico, EMO: Hemorragia										

AV: Agudeza Visual, HTO: Hipertension Ocular, DMAE: Degeneracion Macular Asociada a la Edad, NVC: Neovascularizacion coroidea, FO: Fondo de Ojo, DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario, FSR: Fluido Subretiniano, EMQ: Edema macular quistico, Hemo: Hemorragia

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo  $p > 0,05$  y en azul  $p < 0,1$  y  $> 0,05$

Tabla 8. Resultados del Análisis Univariante de las variables cuantitativas asociadas con la AV final, la ganancia visual, la Mejoría visual y el Empeoramiento Visual										
	AV final	p	Ganancia Visual	p	Mejoría Visual		p	Empeoramiento Visual		p
	(LogMAR)		(LogMAR)		SI	NO		SI	NO	
Edad	0,359	0,0001	-0,069	0,209	82	83	0,559	82	83	0,884
AV Inicial (LogMAR)	0,559	0,0001	0,232	0,002	1	0,87	0,236	0,71	0,99	0,009
Total Inyecciones	-0,28	0,0001	0,067	0,197	7,5	6,2	0,093	6,5	6,7	0,78
Total visitas	-0,113	0,047	-0,08	0,157	9,6	9,1	0,631	10	8,8	0,159
GMC inicial ( $\mu$ )	0,02	0,399	0,092	0,135	346	333	0,490	323	342	0,342
GMC final ( $\mu$ )	0,076	0,187	-0,107	0,119	263	281	0,269	279	275	0,809
Reduccion GMC ( $\mu$ )	0,003	0,488	-0,128	0,089	-81	-63	0,449	-43	-79	0,159

AV: Agudeza Visual, GMC: Grosor Macular Central

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo  $p > 0,05$  y en azul  $p < 0,1$  y  $> 0,05$

#### 4.3.5 Análisis de las variables asociadas con la reducción del GMC y el número total de inyecciones

Las variables que obtuvieron una  $p < 0,1$  al evaluarlas frente a la reducción del GMC (GMC final – GMC inicial) y que fueron incluidas en el análisis multivariable tenemos: la enfermedad cardiovascular, el uso de anticoagulantes, uso de diuréticos, uso de betabloqueantes, uso de protector gástrico, tener HTO y/o Glaucoma, el fondo de ojo inactivo con atrofia foveal o con cicatriz disciforme y el GMC inicial.

Del mismo modo, las variables que obtuvieron una  $p < 0,1$  al analizarlas frente al número de inyecciones y que se incluyó en el análisis multivariable fueron: la enfermedad cardiovascular, la actividad física rara vez, el uso de anticoagulantes, uso de antidepresivos, la presencia de FSR, la presencia de DEP, lesión inactiva con fovea normal, lesión inactiva con cicatriz disciforme y el número de inyecciones (**Tablas 9, 10 y 11**).

Tabla 9. Resultados del Analisis Univariable de los factores Clinicos y Generales asociados con: Reduccion del GMC y el número de inyecciones				
	Reduccion GMC	p	Inyecciones	p
Femenino	-76		6	
Masculino	-47	0,184	7	0,212
Rural	-78		6	
Urbana	-57	0,328	7	0,358
HTA (SI)	-78		6,3	
(No)	-46	0,146	6	0,678
DM (SI)	-52		6,4	
(No)	-69	0,57	6,3	0,422
Dislipemia (SI)	-81		6,3	
(No)	-61	0,423	6,3	0,962
Depresion (SI)	-85		5,4	
(No)	-63	0,462	6,5	0,29
Enf CV (SI)	-17		5,4	
(No)	-87	0,002	6,8	0,016
Tabaco (SI)	-73		6,7	
(No)	-67	0,785	6,4	0,568
Ejercicio Rara vez (SI)	-71		5,6	
(NO)	-71	0,998	7	0,026
Ejercicio Ocasional (SI)	-72		6,4	
(NO)	-71	0,774	6,4	0,42
Ejercicio Habitual (SI)	-72		7,5	
(NO)	-71	0,98	5,8	0,019
IMC normal (SI)	-48		6	
(NO)	-74	0,342	6,5	0,57
IMC sobrepeso (SI)	-84		6,6	
(NO)	-58	0,262	6,1	0,535
IMC obesidad (SI)	-64		6,4	
(NO)	-71	0,789	6,3	0,879
Anticoagulantes (SI)	-20		6	
(NO)	-80	0,016	6,4	0,491
Hipolipemiantes (SI)	-35		5,8	
(NO)	-40	0,934	6,7	0,229
ECA/ RAA inhibidores (SI)	-67		6	
(NO)	-65	0,832	5,9	0,294
Diuréticos (SI)	-95		5,9	
(NO)	-53	0,074	6,6	0,25
Betabloqueantes (SI)	-21		5	
(NO)	-75	0,071	6,6	0,039
Calcio antagonistas (SI)	-43		7,1	
(NO)	-70	0,331	6,2	0,485
Antiagregantes plaquetarios	-41		6	
(NO)	-72	0,24	6,4	0,512
Protector Gástrico (SI)	-31		5	
(NO)	-73	0,094	6,6	0,041
Antidepresivo (SI)	-65		5,7	
(NO)	-66	0,959	6,5	0,441
Factor vitamínico: AREDS (SI)	-79		6,5	
(NO)	-57	0,291	6,2	0,708

AV: Agudeza Visual, HTA: Hipertension Arterial, DM: Diabetes Mellitus, IMC:Indice de Masa Corporal, GMC: Grosor Macular Central, ECA/RAA: Enzima convertidora angiotensina /renina angiotensina aldosterona

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo  $p > 0,05$  y en azul  $p < 0,1$  y  $> 0,05$

Tabla 10 . Resultados del Analisis Univariable de los factores Oftalmológicos asociados con: Reduccion del GMC y y el Número de Inyecciones				
	Reduccion GMC	p	Inyecciones	p
Pseudofaquia (SI)	-65		6	
(NO)	-67	0,938	6	0,919
HTO o Glaucoma (SI)	-31		5	
(NO)	-72	0,092	6,6	0,02
DMAE ojo adelfo				
DMAE Temprana (SI)	-27		8,3	
(NO)	-67	0,552	6,3	0,378
DMAE Intermedia (SI)	-52		5,8	
(NO)	-71	0,421	6,5	0,311
Avanzada Geografica (SI)	-61		5,5	
(NO)	-67	0,972	6,5	0,19
Avanzada NVC (SI)	-56		6	
(NO)	-68	0,873	8,6	0,009
Avanzada disciforme (SI)	-47		6	
(NO)	-69	0,602	6,4	0,713
Lateralidad Ojo afecto				
Unilateral	-69		5,9	
Bilateral	-51	0,7	9	0,001
FO inicial				
DEP (SI)	-66		7,1	
(NO)	-65	0,986	6	0,052
FSR (SI)	-61		6,6	
(NO)	-71	0,631	6	0,387
EMQ (SI)	-93		6,5	
(NO)	-62	0,157	6,3	0,422
Hemo <4DP (SI)	-74		6,1	
(NO)	-61	0,547	6,5	0,61
Hemo > 4DP (SI)	-64		4	
(NO)	-105	0,996	6,5	0,071
fibrosis (SI)	-87		6	
(NO)	-59	0,241	6,4	0,564
FO final				
Activo (SI)	-58		8,2	
(NO)	-70	0,623	5,7	0,0001
Inactivo Normal (SI)	-66		6,5	
(NO)	-65	0,847	5,5	0,63
Inactivo Atrofia fovea (SI)	-108		6,8	
(NO)	-45	0,005	6,7	0,039
Inactivo Disciforme (SI)	-10		5,5	
(NO)	-80	0,006	6,7	0,099
Características del tratamiento				
Dosis de carga (SI)	-66		6	
(NO)	-64	0,926	6,8	0,222
Switch (SI)	-72		9	
(NO)	-62	0,672	5	0,0001
Ranibizumab (SI)	-68		6,5	
(NO)	-28	0,353	5	0,253
Bevacizumab (SI)	-76		9	
(NO)	-61	0,523	5	0,0001
Pegaptanib (SI)	-17		7,4	
(NO)	-72	0,125	6	0,179
AV: Agudeza Visual, HTO: Hipertension Ocular, DMAE: Degeneracion Macular Asociada a la Edad, NVC: Neovascularizacion coroidea, FO: Fondo de Ojo, DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario, FSR: Fluido Subretiniano, EMQ: Edema macular quistico, Hemo:				

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo  $p > 0,05$  y en azul  $p < 0,1$  y  $p > 0,05$

Tabla 11. Resultados del Análisis Univariante de las variables cuantitativas asociados con la Reducción del GMC y con el Número de Inyecciones				
	Reduccion GMC	p	Inyecciones	p
Edad	0,01	0,454	-0,166	0,015
AV Inicial (LogMAR)	-0,082	0,191	-0,408	0,0001
Total visitas	0,051	0,275	0,547	0,0001
GMC inicial	-0,645	0,0001	0,023	0,39
GMC final	0,37	0,0001	-0,069	0,199
AV: Agudeza Visual, GMC: Grosor Macular Central				

\*En rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable.

#### 4.3.6 Análisis de las variables asociadas con la lesión neovascular al final del seguimiento

Las variables que alcanzaron una  $p < 0.1$  al evaluarlas frente a la variable lesión activa (presencia de FSR, DEP, hemorragia) al final del seguimiento y que fueron incluidas en el análisis multivariable fueron: la hipertensión arterial, la actividad física rara vez, uso de diuréticos, uso de protector gástrico, tener HTO y/o Glaucoma, DMAE avanzada en ojo adelfo tipo disciforme, ojo afecto unilateral o bilateralidad, DEP inicial, material hiperreflectivo subfoveal inicial, Cambio de anti-VEGF, uso de Bevacizumab, uso de Pegaptanib, la edad y la AV inicial (LogMAR).

Así mismo, las variables que presentaron una  $p < 0.1$  al evaluarlas frente a la variable lesión inactiva fovea normal al final del seguimiento y que fueron incluidas en el análisis multivariable tenemos: la actividad física ocasional, el IMC sobrepeso, el IMC obesidad, uso de anticoagulantes, presencia de FSR inicial, la edad y la AV inicial (LogMAR). **(Tablas 12, 13 y 14)**

Del mismo modo, las variables con resultado  $p < 0.1$  al evaluarlas frente a la variable lesión inactiva atrofia foveal al final del seguimiento y que se incluyeron en el análisis multivariable tenemos: la hipertensión arterial, uso de diuréticos, uso de antidepresivos, la pseudofaquia, presencia de DEP inicial, la presencia hemorragia menor a 4DP, el uso de Ranibizumab o Pegaptanib, y la edad.

Tabla 12. Resultados del Análisis Univariable de los factores clínicos y epidemiológicos asociados con el fondo de ojo al final del seguimiento												
	Lesión activa n=50		p	Lesión Inactiva Normal n=24		p	Lesión inactiva Atrofia n=68		p	Lesión inactiva Disciforme n=53		p
<b>Femenino</b>	28 (60,9%)	78 (63,4%)		5 (25%)	58 (38,9%)		38 (64,4%)	42 (38,2%)		25 (56,8%)	44 (35,2%)	
<b>Masculino</b>	18 (39,1%)	45 (36,6%)	0,761	15 (75%)	91 (61,1%)	0,227	21 (33,6%)	68 (61,8%)	0,74	19 (43,2%)	81 (64,8%)	0,346
<b>Rural</b>	21 (45,7%)	60 (48,8%)		9 (45%)	79 (53%)		32 (54,2%)	49 (44,5%)		17 (38,6%)	64 (51,2%)	
<b>Urbana</b>	25 (54,3%)	63 (51,2%)	0,717	11 (55%)	70 (47%)	0,5	27 (45,8%)	61 (55,5%)	0,229	27 (61,4%)	61 (48,8%)	0,151
<b>HTA (SI)</b>	24 (52,2%)	88 (71,5%)		13 (65%)	99 (66,4%)		44 (74,6%)	68 (61,8%)		31 (70,5%)	81 (64,8%)	
<b>(NO)</b>	21 (47,8%)	35 (28,5%)	0,018	7 (35%)	50 (33,6%)	0,898	15 (25,4%)	42 (38,2%)	0,094	13 (29,5%)	44 (35,2%)	0,495
<b>DM (SI)</b>	9 (19,6%)	21 (17,1%)		3 (15%)	27 (18,1%)		11 (18,6%)	19 (17,3%)		7 (15,9%)	23 (18,4%)	
<b>(NO)</b>	37 (80,4%)	102 (82,9%)	0,706	17 (85%)	122 (81,9%)	0,732	48 (81,4%)	91 (82,7%)	0,824	37 (84,1%)	102 (81,6%)	0,71
<b>Dislipemia (SI)</b>	12 (26,1%)	32 (26%)		5 (25%)	39 (26,2%)		16 (27,1%)	28 (25,5%)		11 (25%)	33 (26,4%)	
<b>(NO)</b>	34 (73,9%)	91 (74%)	0,993	15 (75%)	119 (73,8%)	0,911	43 (72,9%)	82 (74,5%)	0,814	33 (75%)	92 (73,6%)	0,856
<b>Depresión (SI)</b>	7 (15,2%)	20 (16,3%)		3 (15%)	24 (16,1%)		6 (10,2%)	21 (19,1%)		11 (25%)	16 (12,8%)	
<b>(NO)</b>	39 (84,8%)	103 (83,7%)	0,869	17 (85%)	125 (83,9%)	0,899	53 (89,8%)	89 (80,9%)	0,131	33 (75%)	109 (87,2%)	0,057
<b>Enf CV (SI)</b>	12 (26,1%)	47 (38,2%)		4 (20%)	55 (36,9%)		23 (39%)	36 (32,7%)		20 (45,5%)	39 (31,2%)	
<b>(NO)</b>	34 (73,9%)	76 (61,8%)	0,141	16 (80%)	94 (63,1%)	0,136	36 (61%)	74 (67,3%)	0,416	24 (54,5%)	86 (68,8%)	0,088
<b>Tabaco (SI)</b>	5 (11,1%)	10 (8,5%)		3 (15%)	12 (8,5%)		4 (7%)	11 (10,5%)		3 (7,5%)	12 (9,8%)	
<b>(NO)</b>	40 (88,9%)	107 (91,5%)	0,614	17 (85%)	130 (91,5%)	0,344	53 (93%)	94 (89,5%)	0,337	37 (92,5%)	110 (90,2%)	0,658
<b>Actividad Física</b>												
<b>Rara Vez (SI)</b>	10 (29,4%)	38 (49,4%)		8 (57,1%)	40 (41,2%)		15 (42,9%)	33 (43,4%)		15 (53,6%)	33 (39,8%)	
<b>(NO)</b>	24 (70,6%)	39 (50,6%)	0,051	6 (42,9%)	57 (58,8%)	0,261	20 (57,1%)	43 (56,6%)	0,956	13 (46,4%)	50 (60,2%)	0,202
<b>Ocasional (SI)</b>	10 (29,4%)	15 (19,5%)		0 (0,0%)	25 (25,8%)		9 (25,7%)	16 (21,1%)		6 (21,4%)	19 (22,9%)	
<b>(NO)</b>	24 (70,6%)	62 (80,5%)	0,248	14 (100%)	72 (74,2%)	0,031	26 (74,3%)	60 (78,9%)	0,585	22 (78,6%)	64 (77,1%)	0,873
<b>Habitual (SI)</b>	14 (41,2%)	24 (31,2%)		6 (42,9%)	32 (33%)		11 (31,4%)	27 (35,5%)		7 (25%)	31 (37,3%)	
<b>(NO)</b>	20 (58,8%)	53 (68,8%)	0,306	8 (57,1%)	65 (67%)	0,467	24 (68,6%)	49 (64,5%)	0,672	21 (75%)	52 (62,7%)	0,234
<b>Índice Masa Corporal (IMC)</b>												
<b>Normal (SI)</b>	12 (27,3%)	25 (21,6%)		3 (15,8%)	34 (24,1%)		13 (23,6%)	24 (22,9%)		9 (21,4%)	28 (23,7%)	
<b>(NO)</b>	32 (72,7%)	91 (78,4%)	0,443	16 (84,2%)	107 (75,9%)	0,419	42 (76,4%)	81 (77,1%)	0,912	33 (78,6%)	90 (76,3%)	0,761
<b>Sobrepeso (SI)</b>	16 (36,4%)	45 (38,8%)		11 (57,9%)	50 (35,5%)		19 (34,5%)	42 (40%)		15 (35,7%)	46 (39%)	
<b>(NO)</b>	28 (63,6%)	71 (61,2%)	0,778	8 (42,1%)	91 (64,5%)	0,059	36 (65,5%)	63 (60%)	0,5	27 (64,3%)	72 (61%)	0,708
<b>IMC obesidad (SI)</b>	16 (36,4%)	44 (37,9%)		4 (21,1%)	56 (39,7%)		23 (41,8%)	37 (35,2%)		17 (40,5%)	43 (36,4%)	
<b>(NO)</b>	28 (63,6%)	71 (62,1%)	0,855	15 (78,9%)	85 (60,3%)	0,09	32 (58,2%)	68 (64,8%)	0,414	25 (59,5%)	75 (63,6%)	0,643
<b>Medicación Habitual</b>												
<b>Anticoagulantes (SI)</b>	10 (21,7%)	30 (24,4%)		2 (10%)	38 (25,5%)		15 (25,4%)	25 (22,7%)		13 (29,5%)	27 (21,6%)	
<b>(NO)</b>	36 (78,3%)	93 (75,6%)	0,718	18 (90%)	111 (74,5%)	0,1	44 (74,6%)	85 (77,3%)	0,694	31 (70,5%)	98 (78,4%)	0,286
<b>Hipolipemiantes (SI)</b>	13 (28,3%)	38 (30,9%)		5 (25%)	46 (30,9%)		16 (27,1%)	35 (31,8%)		17 (38,6%)	34 (27,2%)	
<b>(NO)</b>	33 (71,7%)	85 (69,1%)	0,74	15 (75%)	103 (69,1%)	0,401	43 (72,6%)	75 (68,2%)	0,526	27 (61,4%)	91 (72,8%)	0,155
<b>ECA/ RAA inhibidores (SI)</b>	17 (37%)	53 (43,1%)		6 (30%)	64 (43%)		24 (40,7%)	46 (41,8%)		22 (52,3%)	47 (37,6%)	
<b>(NO)</b>	29 (63%)	70 (56,9%)	0,471	14 (70%)	85 (57%)	0,269	35 (59,3%)	64 (58,2%)	0,886	21 (47,7%)	78 (62,4%)	0,089
<b>Diuréticos (SI)</b>	11 (23,9%)	46 (37,4%)		5 (25%)	52 (34,9%)		28 (47,5%)	29 (26,4%)		13 (29,5%)	44 (35,2%)	
<b>(NO)</b>	35 (76,1%)	77 (62,6%)	0,099	15 (75%)	97 (65,1%)	0,379	31 (52,5%)	81 (73,6%)	0,006	31 (70,5%)	81 (64,8%)	0,495
<b>Betabloqueantes (SI)</b>	5 (10,9%)	25 (20,3%)		4 (20%)	26 (17,4%)		13 (22%)	17 (15,5%)		8 (18,2%)	22 (17,6%)	
<b>(NO)</b>	41 (89,1%)	98 (79,7%)	0,112	16 (80%)	123 (82,6%)	0,491	46 (78%)	93 (84,5%)	0,286	36 (81,8%)	103 (82,4%)	0,931
<b>Calcio antagonistas (SI)</b>	6 (13%)	16 (13%)		2 (10%)	20 (13,4%)		8 (13,6%)	14 (12,7%)		6 (13,6%)	16 (12,8%)	
<b>(NO)</b>	40 (87%)	107 (87%)	0,995	18 (90%)	129 (86,6%)	0,499	51 (86,4%)	96 (87,3%)	0,878	38 (86,4%)	109 (87,2%)	0,887
<b>Antiagregantes plaquetarios (SI)</b>	11 (23,9%)	26 (21,1%)		3 (15%)	34 (22,8%)		13 (22%)	24 (21,8%)		10 (22,7%)	27 (21,6%)	
<b>(NO)</b>	35 (76,1%)	97 (78,9%)	0,698	17 (85%)	115 (77,2%)	0,319	46 (78%)	86 (78,2%)	0,974	34 (77,3%)	98 (78,4%)	0,876
<b>Protector Gástrico (SI)</b>	4 (8,7%)	23 (18,7%)		5 (25%)	22 (14,8%)		9 (15,3%)	18 (16,4%)		9 (20,5%)	18 (14,4%)	
<b>(NO)</b>	42 (91,3%)	100 (81,3%)	0,085	15 (75%)	127 (85,2%)	0,193	50 (84,7%)	92 (83,6%)	0,851	35 (79,5%)	107 (85,6%)	0,346
<b>Antidepresivos (SI)</b>	6 (13%)	18 (14,6%)		4 (20%)	20 (13,4%)		5 (8,5%)	19 (17,3%)		9 (20,5%)	15 (12%)	
<b>(NO)</b>	40 (87%)	105 (85,4%)	0,792	16 (80%)	129 (86,6%)	0,429	54 (91,5%)	91 (82,7%)	0,089	35 (79,5%)	110 (88%)	0,167
<b>Factor vitamínico: AREDS (SI)</b>	15 (32,6%)	48 (39%)		8 (40%)	55 (36,9%)		24 (40,7%)	39 (35,5%)		16 (36,4%)	47 (37,6%)	
<b>(NO)</b>	31 (67,4%)	75 (61%)	0,443	12 (60%)	94 (63,1%)	0,789	35 (59,3%)	71 (64,5%)	0,503	28 (63,6%)	78 (62,4%)	0,884

AV: Agudeza Visual, HTA: Hipertensión Arterial, DM: Diabetes Mellitus, IMC: Índice de Masa Corporal, ECA/RAA: Enzima convertidora angiotensina / renina angiotensina aldosterona,

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo p>0,05 y en azul p <0.1 y > 0.05

	Lesión activa n=50		p	Lesión Inactiva Normal n=24		p	Lesión inactiva Atrofia n= 68		p	Lesión inactiva Disciforme n=53		p
<b>Pseudofaquia (SI)</b>	23 (50%)	66 (53,7%)		11 (55%)	78 (52,3%)		38 (64,4%)	51 (46,4%)		17 (38,6%)	72 (57,6%)	
<b>(NO)</b>	23 (50%)	57 (46,3%)	0,672	9 (45%)	71 (47,7%)	0,824	21 (35,6%)	59 (53,6%)	0,025	27 (61,4%)	53 (42,4%)	0,03
<b>HTO o GI no avanzado</b>	3 (6,5%)	25 (20,3%)		3 (15%)	25 (16,8%)		13 (22%)	15 (13,6%)		9 (20,5%)	19 (15,2%)	
<b>(NO)</b>	43 (93,5%)	98 (79,7%)	0,022	17 (85%)	124 (83,2%)	0,569	46 (78%)	95 (86,4%)	0,162	35 (79,5%)	106 (84,8%)	0,42
<b>DMAE ojo adelfo</b>												
<b>Temprana (SI)</b>	1 (2,2%)	5 (4,4%)		2 (11,8%)	4 (2,8%)		1 (1,9%)	5 (4,8%)		2 (4,8%)	4 (3,4%)	
<b>(NO)</b>	44 (97,8%)	108 (95,6%)	0,451	15 (88,2%)	137 (97,2%)	0,126	53 (98,1%)	99 (95,2%)	0,33	40 (95,2%)	112 (96,6%)	0,657
<b>Intermedia (SI)</b>	15 (32,6%)	28 (23%)		5 (25%)	38 (25,7%)		14 (24,1%)	29 (26,4%)		9 (20,5%)	34 (27,4%)	
<b>(NO)</b>	31 (67,4%)	94 (77%)	0,201	15 (75%)	110 (74,3%)	0,595	44 (75,9%)	81 (73,6%)	0,753	35 (79,5%)	90 (72,6%)	0,363
<b>Avanzada Geografica (SI)</b>	6 (13%)	19 (15,6%)		4 (20%)	21 (14,2%)		10 (17,2%)	15 (13,6%)		5 (11,4%)	20 (16,1%)	
<b>(NO)</b>	40 (87%)	103 (84,4%)	0,444	16 (80%)	127 (85,8%)	0,344	48 (82,8%)	95 (86,4%)	0,532	39 (88,6%)	104 (83,9%)	0,623
<b>Avanzada NVC (SI)</b>	11 (23,9%)	17 (13,9%)		2 (10%)	26 (17,6%)		9 (15,5%)	19 (17,3%)		6 (13,6%)	22 (17,7%)	
<b>(NO)</b>	35 (76,1%)	105 (86,1%)	0,122	18 (90%)	122 (82,4%)	0,394	49 (84,5%)	91 (82,7%)	0,772	38 (86,4%)	102 (82,3%)	0,53
<b>Avanzada disciforme (SI)</b>	4 (8,7%)	26 (21,3%)		3 (15%)	27 (18,2%)		13 (22,4%)	17 (15,5%)		10 (22,7%)	20 (16,1%)	
<b>(NO)</b>	42 (91,3%)	96 (78,7%)	0,042	17 (85%)	121 (81,2%)	0,503	45 (77,6%)	93 (84,5%)	0,263	34 (77,3%)	104 (83,9%)	0,326
<b>Lateralidad Ojo afecto</b>												
<b>Unilateral</b>	35 (76,1%)	108 (87,8%)		18 (90%)	125 (83,9%)		51 (86,4%)	92 (83,6%)		39 (88,6%)	104 (83,2%)	
<b>Bilateral</b>	11 (23,9%)	15 (12,2%)	0,06	2 (10%)	24 (16,1%)	0,373	8 (13,6%)	18 (16,4%)	0,63	5 (11,4%)	21 (16,8%)	0,473
<b>FO inicial</b>												
<b>DEP (SI)</b>	26 (56,5%)	39 (31,7%)		5 (25%)	60 (40,3%)		16 (27,1%)	49 (44,5%)		18 (40,9%)	47 (37,6%)	
<b>(NO)</b>	20 (43,5%)	84 (68,3%)	0,003	15 (75%)	89 (59,7%)	0,141	43 (72,9%)	61 (55,5%)	0,026	26 (59,1%)	78 (62,4%)	0,698
<b>FSR (SI)</b>	28 (60,9%)	61 (49,6%)		14 (70%)	75 (50,3%)		26 (44,1%)	63 (57,3%)		21 (47,7%)	68 (54,4%)	
<b>(NO)</b>	18 (39,1%)	62 (50,4%)	0,191	6 (30%)	74 (49,7%)	0,098	33 (55,9%)	47 (42,7%)	0,101	23 (52,3%)	57 (45,6%)	0,446
<b>EMQ (SI)</b>	5 (10,9%)	11 (8,9%)		3 (15%)	13 (8,7%)		4 (6,8%)	12 (10,9%)		4 (9,1%)	12 (9,6%)	
<b>(NO)</b>	41 (89,1%)	112 (91,1%)	0,451	17 (85%)	136 (91,3%)	0,289	55 (93,2%)	98 (89,1%)	0,582	40 (90,9%)	113 (90,4%)	0,594
<b>Hemo &lt;4DP (SI)</b>	16 (34,8%)	51 (41,5%)		7 (13%)	60 (40,3%)		29 (49,2%)	38 (34,5%)		15 (34,1%)	52 (41,6%)	
<b>(NO)</b>	30 (65,2%)	72 (58,5%)	0,429	13 (65%)	89 (59,7%)	0,651	30 (50,8%)	72 (65,5%)	0,064	29 (65,9%)	73 (58,4%)	0,381
<b>Hemo &gt; 4DP (SI)</b>	2 (4,3%)	7 (5,7%)		0 (0%)	9 (6%)		2 (3,4%)	7 (6,4%)		5 (11,4%)	4 (3,2%)	
<b>(NO)</b>	44 (95,7%)	116 (94,3%)	0,537	20 (100%)	140 (94%)	0,312	57 (96,6%)	103 (93,6%)	0,498	39 (88,6%)	121 (96,8%)	0,052
<b>fibrosis (SI) n=50</b>	7 (15,2%)	39 (31,7%)		4 (20%)	42 (28,2%)		20 (33,9%)	26 (23,6%)		15 (34,1%)	31 (24,8%)	
<b>(NO) n=145</b>	39 (84,8%)	84 (68,3%)	0,032	16 (80%)	107 (71,8%)	0,44	39 (66,1%)	84 (76,4%)	0,153	29 (65,9%)	94 (75,2%)	0,234
<b>Características del tratamiento</b>												
<b>dosis de carga (SI)</b>	28 (56%)	97 (66,9%)		15 (62,5%)	110 (64,3%)		47 (69,1%)	78 (61,4%)		35 (66%)	90 (63,4%)	
<b>(NO)</b>	22 (44%)	48 (33,1%)	0,166	9 (37,5%)	61 (35,7%)	0,861	21 (30,9%)	49 (38,6%)	0,285	18 (34%)	52 (36,6%)	0,731
<b>Switch (SI)</b>	20 (43,5%)	32 (26%)		4 (20%)	48 (32,2%)		18 (30,5%)	34 (30,9%)		10 (22,7%)	42 (33,6%)	
<b>(NO)</b>	26 (56,5%)	91 (74%)	0,029	16 (80%)	101 (67,8%)	0,199	41 (69,5%)	76 (69,1%)	0,957	34 (77,3%)	83 (66,4%)	0,179
<b>Ranibizumab (SI)</b>	44 (95,7%)	114 (92,7%)		20 (100%)	138 (92,6%)		52 (88,1%)	106 (96,4%)		42 (95,5%)	116 (92,8%)	
<b>(NO)</b>	2 (4,3%)	9 (7,3%)	0,486	0 (0%)	11 (7,4%)	0,239	7 (11,9%)	4 (3,6%)	0,051	2 (4,5%)	9 (7,2%)	0,73
<b>Bevacizumab (SI)</b>	20 (43,5%)	25 (20,3%)		3 (15%)	42 (28,2%)		14 (23,7%)	31 (28,2%)		8 (18,2%)	37 (29,6%)	
<b>(NO)</b>	26 (56,5%)	98 (79,7%)	0,002	17 (85%)	107 (71,8%)	0,163	45 (76,3%)	79 (71,8%)	0,532	32 (81,8%)	88 (70,4%)	0,141
<b>Pegaptanib (SI)</b>	2 (4,3%)	17 (13,8%)		1 (5%)	18 (12,1%)		11 (18,6%)	8 (7,3%)		5 (11,4%)	14 (11,2%)	
<b>(NO)</b>	44 (95,7%)	106 (86,2%)	0,083	19 (95%)	131 (87,9%)	0,307	48 (81,4%)	102 (92,7%)	0,026	39 (88,6%)	111 (88,8%)	0,584

AV: Agudeza Visual, HTO: Hipertensión Ocular, DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad, NVC: Neovascularización coroidea, FO: Fondo de Ojo, DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario, FSR: Fluido Subretiniano, EMQ: Edema macular quístico, Hemo: Hemorragia

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo  $p > 0,05$  y en azul  $p < 0,1$  y  $p > 0,05$

Finalmente, las variables con resultado  $p < 0.1$  al evaluarlas frente a la variable lesión inactiva cicatriz disciforme al final del seguimiento y que se incluyeron en el análisis multivariable tenemos: la depresión, La enfermedad cardiovascular, uso de ECA/ARA, la pseudofaquia, la edad y la AV inicial (LogMAR) y la GMC final.



**Tabla 14. Resultados del Análisis Univariante de las variables cuantitativas asociadas con el Fondo de Ojo al final del seguimiento**

	Lesión activa n= 50		p	Lesión Inactiva Normal n=24		p	Lesión inactiva Atrofia n= 68		p	Lesión inactiva Disciforme n=53		p
	SI	NO		SI	NO		SI	NO		SI	NO	
Edad	81	83	0,034	79	83	0,01	84	82	0,093	85	82	0,026
AV Inicial (LogMAR)	0,7	0,99	0,003	0,7	0,93	0,089	0,99	0,86	0,217	1,15	0,83	0,002
Total Visitas	10,2	9,2	0,325	9,5	9,5	0,954	9,5	9,5	0,943	9	10	0,357
GMC inicial	352	336	0,441	313	344	0,26	326	348	0,281	362	334	0,202
GMC final	294	277	0,288	247	287	0,074	228	310	0,0001	368	256	0,0001

AV: Agudeza Visual, GMC: Grosor Macular Central

\*En azul y rojo las variables que fueron seleccionadas para el análisis multivariable, en rojo  $p > 0,05$  y en azul  $p < 0,1$  y  $> 0,05$

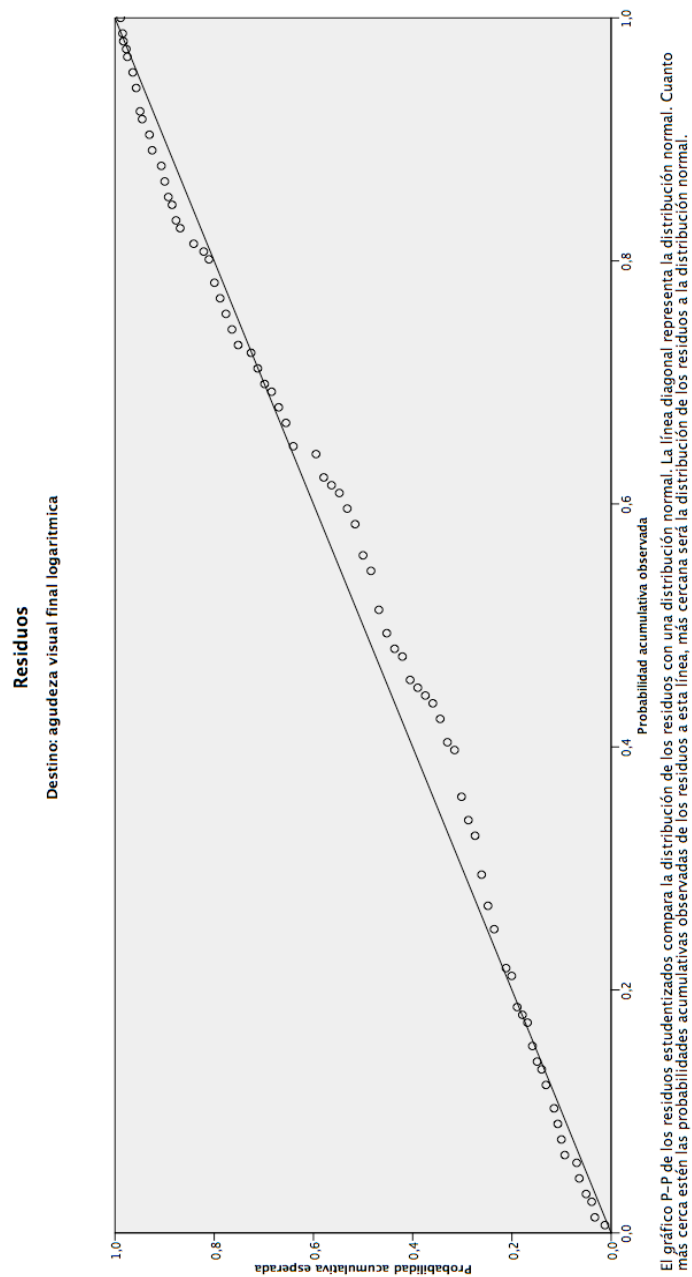
#### 4.4 Análisis Multivariable

Aquí incluimos todas las variables con resultado  $P < 0.01$  en el análisis univariable. Tuvimos que excluir la variable actividad física, porque los casos no registrados en la historia clínica fueron de aproximadamente un 35%, siendo un porcentaje muy elevado que perjudica el análisis de las otras variables, y la variable hemorragia masiva porque el número de casos es inferior a 15.

##### 4.4.1 Variables asociadas con la agudeza visual final (LogMAR)

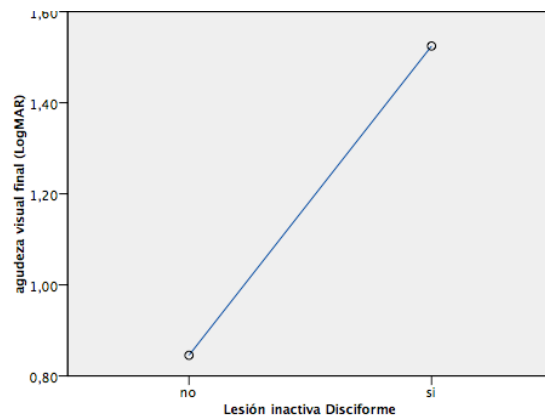
De los 170 casos que participaron de este estudio, 161 (94.7%) fueron incluidos en el análisis de modelación lineal automatizada de nuestra variable dependiente la AV final (LogMAR), obteniendo una precisión del 59.6%, o lo que es lo mismo una R cuadrado ajustado de 0.596 y un criterio de información Akaike corregido (AICC) de -259.577 (cuanto más pequeño este valor mayor precisión de nuestros resultados), y en la gráfica observamos que nuestros residuos se acercan a la distribución normal de residuos (Figura 26.1).

Luego, las variables asociadas significativamente y de forma independiente con el resultado visual (AV final LogMAR;  $p < 0.05$ , IC 95%) sin influencia del tiempo de seguimiento y por orden de importancia son: (Tabla 15)



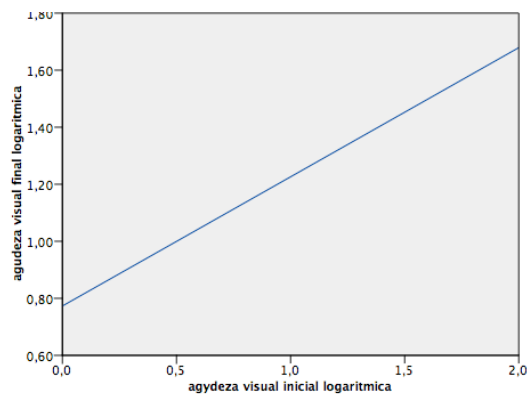
**Figura 26.1** Gráfico comparativo de la distribución de residuos analizados con respecto a una distribución normal con destino AV final (LogMAR). Precisión del análisis de 59% o  $R^2=0.596$

La presencia en el fondo de ojo final de lesión inactiva con cicatriz disciforme se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.679,  $t= -6.616$ ,  $p= 0.000$ ; IC 95% -0.882 a -0.476 y un nivel de importancia de 0.364), lo que quiere decir que la presencia de ésta se asocia a un peor resultado visual final. **(Figura 26.2)**



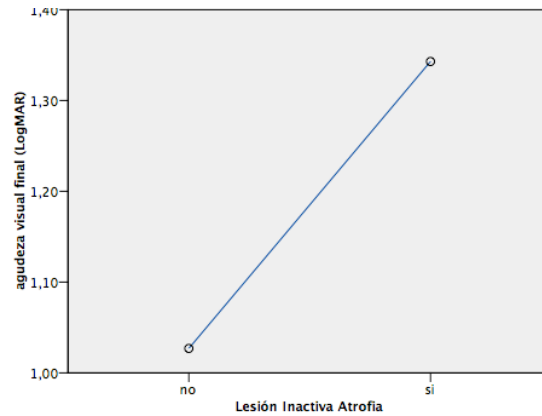
**Figura 26.2** Relación entre AV final (LogMAR) y Lesión Inactiva Disciforme

Por otra parte, La AV inicial (LogMAR), se asoció de forma positiva (coeficiente de 0.453,  $t= 6.255$ ,  $p= 0.000$ ; IC 95% 0.31 a 0.596 y un nivel de importancia de 0.32), lo que quiere decir que a mejor AV inicial (LogMAR) mejor AV final (LogMAR). **(Figura 26.3)**



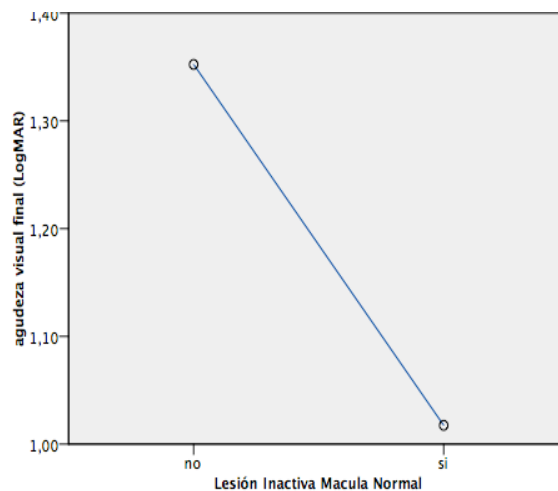
**Figura 26.3** Relación entre AV final (LogMAR) y AV inicial (LogMAR)

Las variables que mencionaremos a continuación se asocian con la AV final (LogMAR) pero el grado de importancia fue mucho menor, como veremos: la lesión inactiva con atrofia foveal se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.316,  $t= -3.397$ ,  $p= 0.001$ ; IC 95% -0.5 a -0.132 y un nivel de importancia de 0.09), lo que significa que la ausencia de atrofia foveal se asocia con una menor agudeza visual (LogMAR) o mejor AV decimal. **(Figura 26.4)**



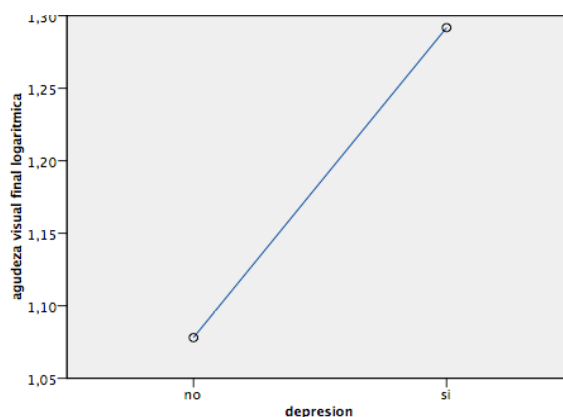
**Figura 26.4** Relación entre AV final (LogMAR) y Lesión Inactiva con Atrofia macular

La lesión inactiva con fovea normal se asoció de forma positiva (coeficiente de 0.335,  $t=2.925$ ,  $p=0.004$ ; IC 95% 0.109 - 0.561 y un nivel de importancia de 0.071). Esto quiere decir que la presencia de fovea normal se asocia con una mejor agudeza visual. **(Figura 26.5)**



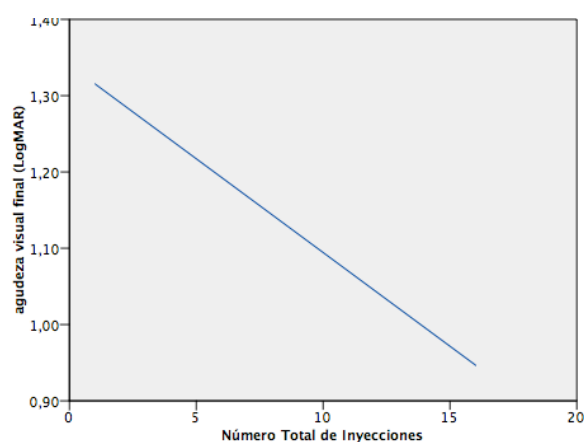
**Figura 26.5** Relación entre AV final (LogMAR) y Lesión Inactiva Fovea Normal

La depresión, se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.214,  $t=-2.195$   $p=0.030$ ; IC 95% -0.406 a -0.021 y un nivel de importancia de 0.04), lo que significa que la ausencia de depresión se asocia con una mejor AV decimal. **(Figura 26.6)**



**Figura 26.6** Relación entre AV final (LogMAR) y Depresión

Por último, el número total de inyecciones también se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.025,  $t = -2.037$ ,  $p = 0.043$ ; IC 95% -0.048 a -0.001 y un nivel de importancia de 0.034), esto significa que a mayor número de inyecciones mejor la agudeza visual final. **(Figura 26.7)**



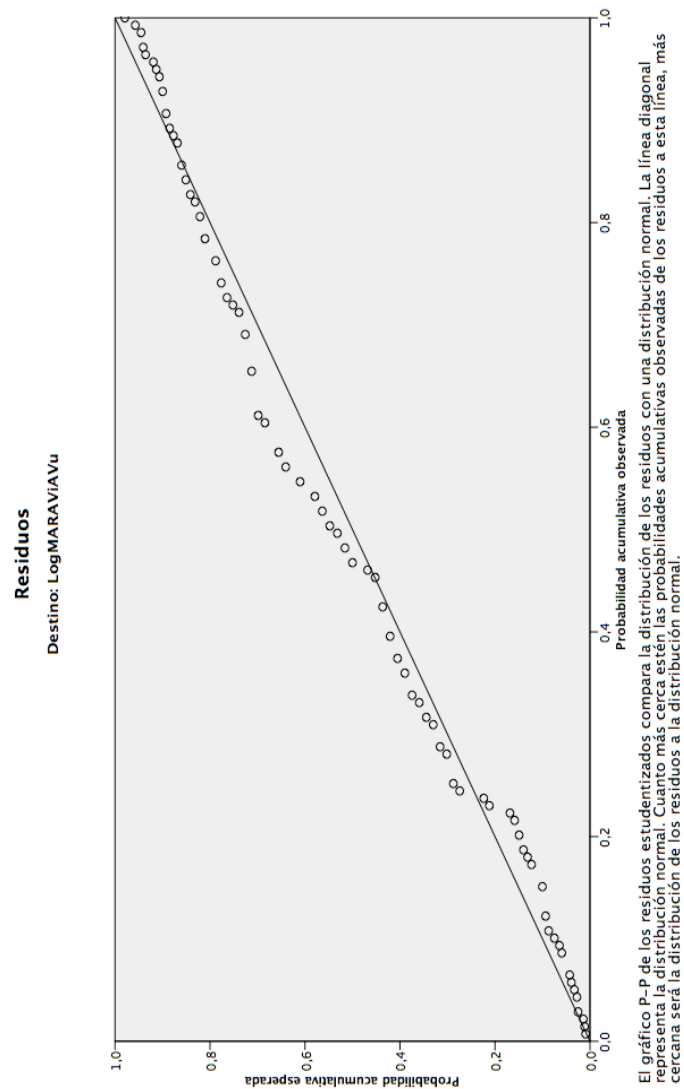
**Figura 26.7** Relación entre AV final (LogMAR) y Número de Inyecciones

AV: Agudeza Visual, 0: Ausencia, 1: Presencia

#### 4.4.2 Variables asociadas con la ganancia visual ( $\pm \text{LogMAR}$ ).

De los 170 casos que participaron de este estudio, 161 casos (94.7%) fueron procesados en el análisis de modelación lineal automatizada de nuestra variable dependiente ganancia visual ( $\text{AVi LogMAR} - \text{Avf LogMAR}$ ), obteniendo una precisión del 41.6%, o lo

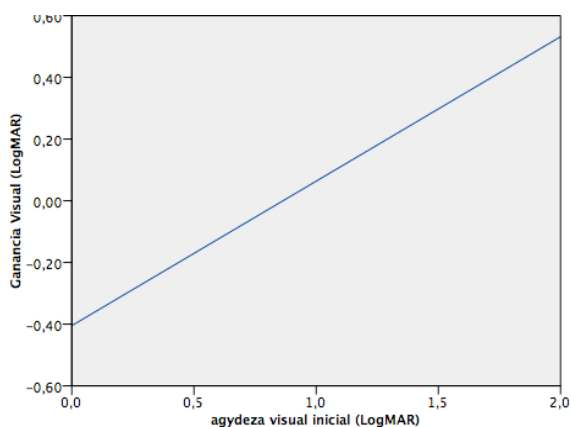
que es lo mismo una R cuadrado ajustado de 0.416 y un criterio de información Akaike corregido (AICC) de -229.343 (cuanto más pequeño este valor mayor precisión de nuestros resultados), así mismo en la gráfica demuestra que nuestros residuos se acercan a la distribución de residuos normal. **(Figura 27.1)**



**Figura 27.1** Gráfico comparativo de la distribución de los residuos analizados con respecto a una distribución normal con destino: Ganancia Visual ( $\pm \text{LogMAR}$ ). Precisión del análisis= 41.6% o  $R^2= 0.416$

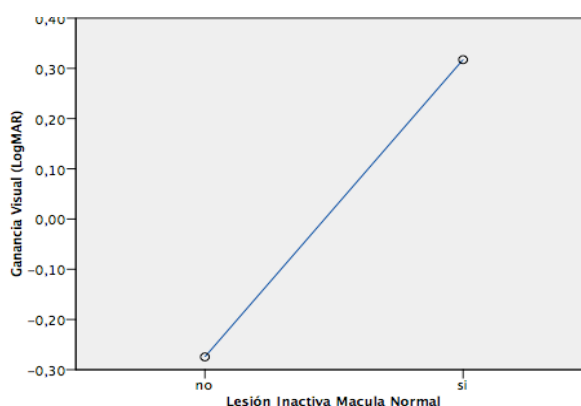
Por lo tanto, las variables asociadas significativamente y de forma independiente con la ganancia de AV, sin influencia del tiempo de seguimiento y por orden de importancia fueron **(Tabla 16)**:

- La AV inicial (LogMAR), se asoció de forma positiva (coeficiente de 0.468,  $t= 6.797$ ,  $p= 0.000$ ; IC 95% 0.332 a 0.605 y un nivel de importancia de 0.419), lo que quiere decir que a mayor AV inicial (LogMAR) mayor ganancia visual (**Figura 27.2**).



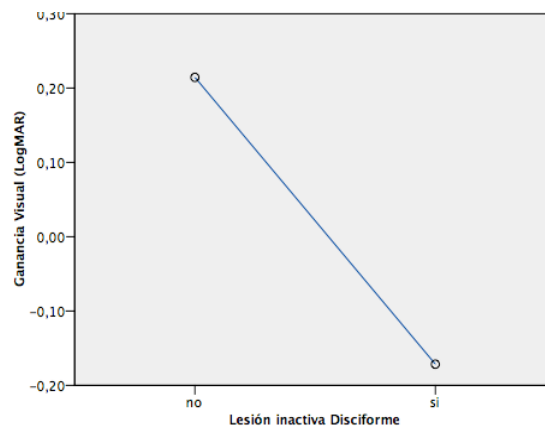
**Figura 27.2** Relación entre la Ganancia Visual ( $\pm$ LogMAR) y AV inicial (LogMAR)

- La ausencia de lesión inactiva con fóvea normal se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.592,  $t= -4.964$ ,  $p= 0.000$ ; IC 95% -0.828 a -0.356 y un nivel de importancia de 0.224), lo que vendría a interpretarse como la presencia de una lesión inactiva con fóvea normal está asociado con mayor ganancia visual. (**Figura 27.3**)



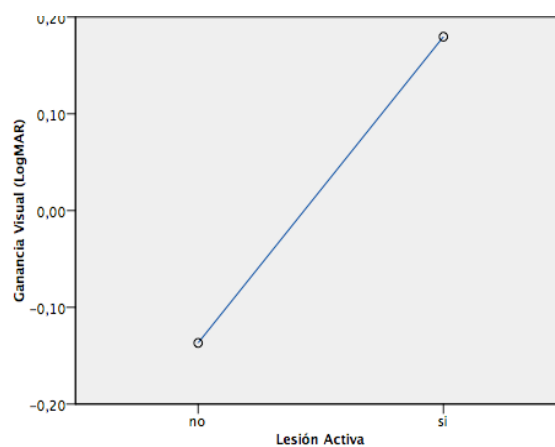
**Figura 27.3** Relación entre la Ganancia Visual ( $\pm$ LogMAR) y Lesión Inactiva con Fóvea Normal

- La ausencia de lesión inactiva cicatriz disciforme se asoció de forma positiva (coeficiente de 0.386,  $t= 3.967$ ,  $p= 0.000$ ; IC 95% 0.193 a 0.578 y un nivel de importancia de 0.143), lo que vendría a interpretarse como la presencia de ésta se asocia con una peor ganancia visual. **(Figura 27.4)**



**Figura 27.4** Relación entre la Ganancia Visual ( $\pm$ LogMAR) y Lesión Inactiva Disciforme

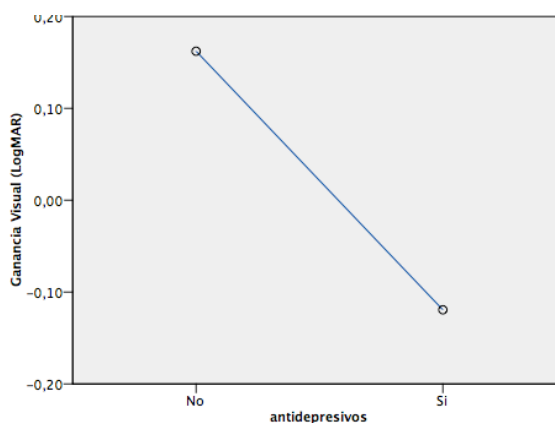
- Las variables que mencionaremos a continuación se asociaron con la ganancia visual, pero con un grado de importancia mucho menor, como veremos: la ausencia de lesión activa se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.316,  $t= -3.410$ ,  $p= 0.001$ ; IC 95% -0.5 a -0.133 y un nivel de importancia de 0.106), lo que significa que la presencia de una lesión activa al final del seguimiento se asocia con mayor ganancia visual. **(Figura 27.5)**



**Figura 27.5** Relación entre la Ganancia Visual ( $\pm$ LogMAR) y Lesión Activa



- La ausencia del consumo de antidepresivos se asoció de forma positiva (coeficiente de 0.282,  $t=2.631$ ,  $p=0.010$ ; IC 95% 0.070 a 0.493 y un nivel de importancia de 0.063), lo que significa que el consumo de antidepresivos se asocia con una menor ganancia visual. (ver Tabla de coeficientes con destino ganancia visual). **(Figura 27.6)**



**Figura 27.6** Relación entre la Ganancia Visual ( $\pm$ LogMAR) y consumo de Antidepresivos

Tabla 16. Análisis multivariable: Destino: Ganancia Visual ( $\pm$ LogMAR)					
Variable	Coeficiente	p	Intervalo de confianza		Importancia
			Inferior	Superior	
AV inicial (LogMAR)	0.468	0.000	0.332	0.605	0.419
Fovea normal (0)	-0.592	0.000	-0.828	-0.356	0.224
Disciforme (0)	0.386	0.000	0.193	0.578	0.143
Lesión activa (0)	-0.316	0.001	-0.500	-0.133	0.106
Antidepresivos (0)	0.282	0.010	0.070	0.493	0.063
Tiempo de seg.	-0.006	0.026	-0.012	-0.001	0.046

AV: Agudeza Visual, 0: Ausencia, 1: Presencia

#### 4.4.3 Variables asociadas con los cambios en la agudeza visual

##### 4.4.3.1 Mejoría de la Agudeza Visual ( $> +0,30$ LogMAR)

De los 170 casos que participaron de este estudio, 161 casos (94.7%) fueron incluidos en el análisis de regresión logística binaria, el modelo elegido obtuvo la prueba de ómnibus significativa  $p=0.000$ , el R cuadrado de Cox y Snell fue de 0.165 y de Nagelkerke fue de 0.237, siendo la prueba de Hosmer y Lemeshow de  $p=0.750$  (cuanto más se acerca a la unidad mejor la bondad de ajuste de nuestro modelo). Entonces, las

variables que se hallaron asociadas significativamente y de forma independiente con la mejoría de la AV, sin influencia del tiempo de seguimiento fueron:

- La presencia de enfermedad cardiovascular, se asoció de forma negativa (coeficiente de  $B = -1.249$ ,  $p = 0.011$ , OR: 0.287; IC 95% 0.109 - 0.755), lo que quiere decir que la presencia de enfermedad cardiovascular se asocia con una menor posibilidad de mejoría visual. Así mismo, la presencia de DEP, se asoció de forma negativa (coeficiente de  $B = -1.106$ ,  $p = 0.015$ , OR: 0.331; IC 95% 0.136 a 0.806), lo que quiere decir que el DEP se asocia con una menor probabilidad de mejoría visual. Por otro lado, tenemos que el número de inyecciones, se asoció de forma positiva (coeficiente de  $B = 0.16$ ,  $p = 0.012$ , Exp (B): 1.174; IC 95% 1.037 a 1.329), esto significa que un mayor número de inyecciones se asocia una mayor probabilidad de mejoría visual. **(Tabla 17)**

Tabla 17. Resultado de variables asociadas con la Mejoría Visual

	B	Error estándar	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Enf CV (1)	-1,249	0,494	0,011	0,287	0,109	0,755
DEP(1)	-1,106	0,454	0,015	0,331	0,136	0,806
Inyecciones	0,160	0,063	0,012	1,174	1,037	1,329
Tiempo seg	-0,062	0,022	0,005	0,940	0,901	0,982

Prueba de ómnibus  $p=0,000$ ,  $R^2$  Cox y Snell = 0.165 y  $R^2$  Nagelkerke= 0.237

Prueba de Hosmer y Lemeshow= 0.750

a. Variables especificadas: Enf CV: Enfermedad Cardiovascular, FOi: Fondo de ojo inicial, DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario, total inyecciones, tiempo seg.

#### 4.4.3.2 Empeoramiento de la agudeza Visual (< -0.30 LogMAR)

De los 170 casos que participaron de este estudio, 161 casos (94.7%) fueron incluidos en el análisis de regresión logística binaria, el modelo elegido obtuvo en la prueba de ómnibus del coeficiente igual a  $p=0.000$ , el R cuadrado de Cox y Snell fue de 0.288 y de Nagelkerke fue de 0.414 y la prueba de Hosmer y Lemeshow fue  $p= 0.952$  (cuanto más se acerca a la unidad mejor la bondad de ajuste de nuestro modelo). Por lo tanto, las variables que se hallaron asociadas significativamente y de forma independiente con la mejoría de la AV, sin influencia del tiempo de seguimiento fueron **(Tabla 18)**:

- El consumo del fármaco IECA/RAA, se asoció de forma positiva (coeficiente de B= 1.064, p= 0.022, Exp (B)= 2.899; IC 95% 1.168 a 7.197), que al interpretarlo significa que el consumo de IECA/RAA se asocia con mayor probabilidad de empeoramiento visual. Así mismo, la presencia de EMQ, se asoció de forma positiva (coeficiente de B= 1.613, p= 0.036, Exp (B)= 5.019; IC 95% 1.111 a 22.680), esto quiere decir que ante la presencia de EMQ existe más probabilidad de empeoramiento visual. También tenemos que una lesión inactiva con fovea normal se asoció de forma negativa (coeficiente de B= -3.505, p= 0.005, Exp (B)= 0.030; IC 95% 0,003 a 0.341), esto nos dice este resultado es que la ausencia de una lesión inactiva con fondo de ojo normal se asocia con una mayor probabilidad de empeoramiento visual.

Por último, la AV inicial (LogMAR) se asoció de forma negativa (coeficiente de B= -1.732, p= 0.001, Exp (B)= 0.177; IC 95% 0.063 a 0.496), esto significa que a menor AV inicial (LogMAR) se asocia con una mayor probabilidad de empeoramiento visual.

Tabla 18. Resultado de las variables asociadas con la Pérdida Visual

Variables	B	Error estándar	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
IECA/RAA (1)	1.064	0.464	0.022	2.899	1.168	7.197
Quistes intrarretinianos(1)	1.613	0.770	0.036	5.019	1.111	22.680
Lesión inactiva fovea normal (1)	-3.505	1.239	0.005	0.030	0.003	0.341
AV inicial (LogMAR)	-1.732	0.526	0.001	0.177	0.063	0.496
Tiempo seg	0.027	0.017	0.098	1.028	0.995	1.062

Prueba de ómnibus p=0,000, R<sup>2</sup> Cox y Snell = 0.288 y R<sup>2</sup> Nagelkerke= 0.414

Prueba de Hosmer y Lemeshow= 0.952

Variables especificadas en el modelo: IECA y RAA: Inhibidores de la enzima convertora de angiotensina y renina-angiotensina, FOi: fondo de ojo inicial, AVi: agudeza visual inicial, tiempo seg.

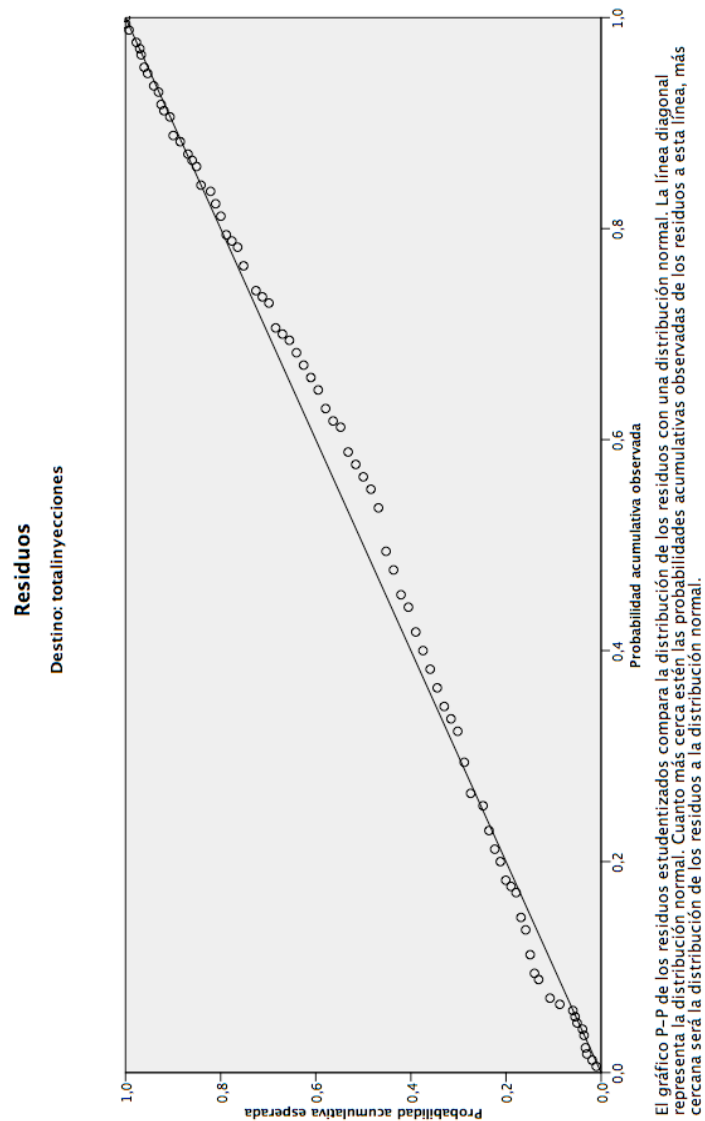
(1) Presencia

#### 4.4.4 Variables asociadas con el número de inyecciones

De los 170 casos que participaron de este estudio, 170 (100%) fueron considerados en el análisis de modelación lineal automatizada de la variable dependiente número total de inyecciones, obteniendo una precisión del 54.4%, o lo que es lo mismo una R cuadrado ajustado de 0.544 y un criterio de información Akaike corregido (AICC) de 328.881

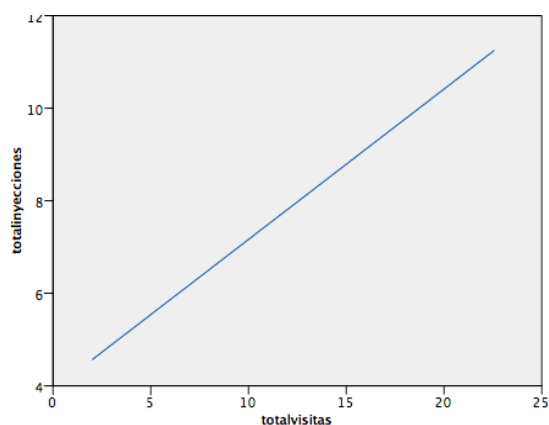
(cuanto más pequeño es este valor mayor precisión de nuestros resultados) y en la **figura 28.1** observamos que nuestros residuos se acercan a la distribución de residuos normal.

Así tenemos, las variables asociadas significativamente y de forma independiente con el número de inyecciones, sin influencia del tiempo de seguimiento y por orden de importancia fueron (**Tabla 19**):



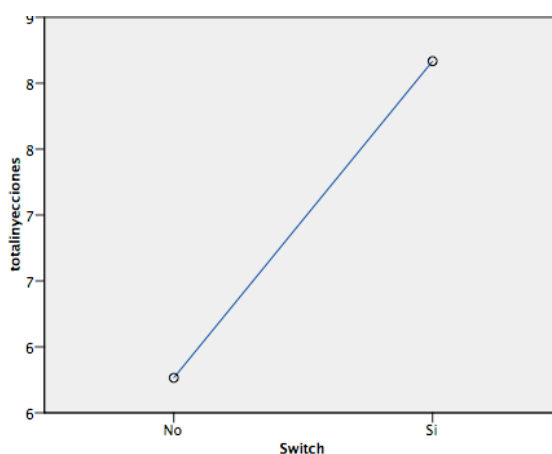
**Figura 28.1** Gráfico comparativo de la distribución de los residuos analizados con respecto a una distribución normal con destino Número de Inyecciones. Precisión del análisis= 54.4% o  $R^2= 0.544$

- Primero, el número total de visitas se asoció de forma positiva (coeficiente de 0.325,  $t=7.255$ ,  $p=0.000$ ; IC 95% 0.237 a 0.413 y un nivel de importancia de 0.511), lo que quiere decir que, a mayor número de visitas, mayor fue el número de inyecciones (**Figura 28.2**).



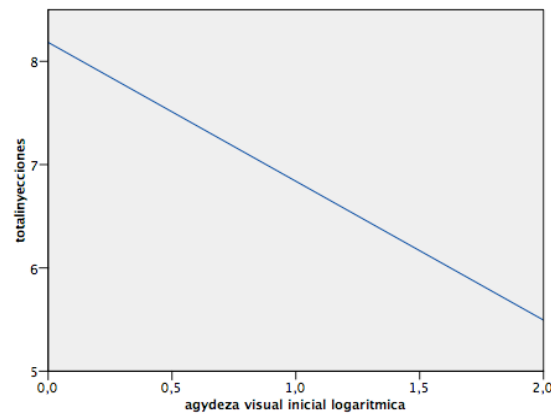
**Figura 28.2** Relación entre el Número de inyecciones y el número de visitas

- Luego tenemos al tipo de tratamiento en este caso, se analizó el Cambio de Anti-VEGF o "Switch", su ausencia se asoció de forma negativa (coeficiente de -2.402,  $t= -5.013$ ,  $p=0.000$ ; IC 95% -3.349 a -1.456 y un nivel de importancia de 0.244), esto significa que el "Switch" de antiangiogénicos se asocia a un mayor número de inyecciones (**Figura 28.3**).



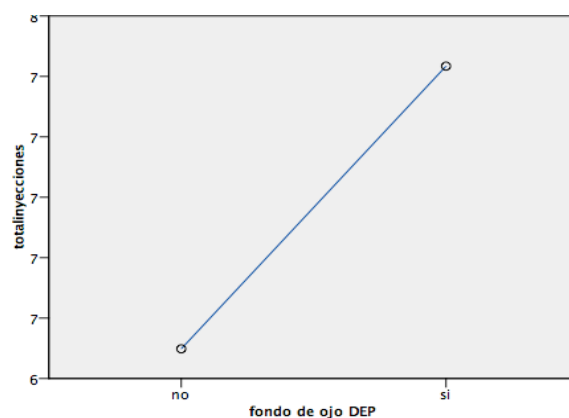
**Figura 28.3** Relación entre el Número de inyecciones y cambio de medicación "Switch"

- Así mismo la AV inicial (LogMAR) se asoció de forma negativa (coeficiente de -1.345,  $t = -3.318$ ,  $p = 0.001$ ; IC 95% -2.146 a -0.545 y un nivel de importancia de 0.107), en otras palabras una menor AV inicial (LogMAR) o una mayor AV inicial decimal se asocia con un mayor número de inyecciones. **(Figura 28.4)**



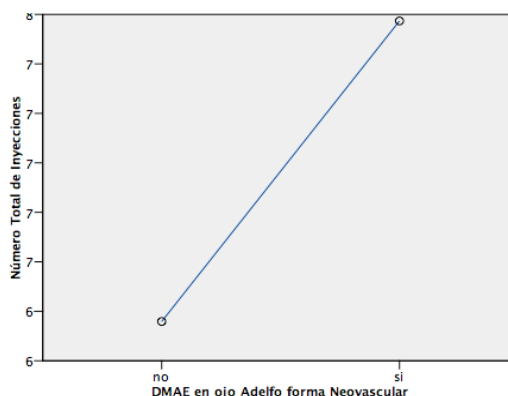
**Figura 28.4** Relación entre el Número de inyecciones y Agudeza Visual Inicial (LogMAR)

- Las variables que se asociaron con número de inyecciones, pero con un grado de importancia mucho menor, fueron: la ausencia de DEP se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.936,  $t = -2.260$ ,  $p = 0.025$ ; IC 95% -1.754 a -0.118 y un nivel de importancia de 0.05), ello significa que la presencia de DEP se asocia con mayor número de inyecciones. **(Figura 28.5)**



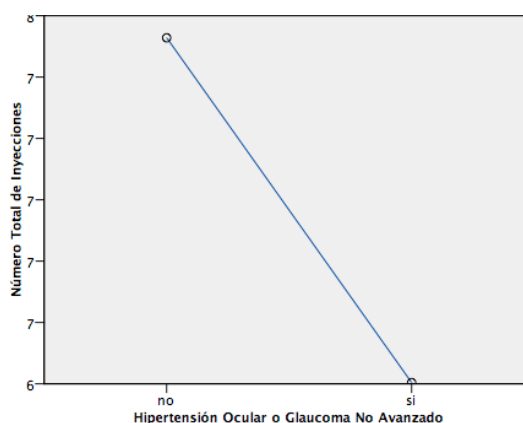
**Figura 28.5** Relación entre el Número de inyecciones y DEP  
DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario

- Luego la ausencia de DMAE avanzada en el ojo adelfo variante neovascular se asoció de forma negativa (coeficiente= -1.215,  $t= -2.170$ ,  $p= 0.031$ ; IC 95% -2.320 a -0.110 y un nivel de importancia de 0.046), entonces la presencia de DMAE avanzada forma neovascular en el ojo adelfo se asocia con mayor número de inyecciones (**Figura 28.6**).



**Figura 28.6** Relación entre el Número de inyecciones y DMAE en ojo adelfo forma Neovascular

- Por último, la ausencia del antecedente de hipertensión ocular o glaucoma no avanzado se asoció de forma positiva (coeficiente de 1.124,  $t= 2.087$ ,  $p= 0.038$ ; IC 95% 0.061 a 2.187 y un nivel de importancia de 0.042), esto significa que la presencia de este antecedente se asocia con un menor número de inyecciones. (**Figura 28.7**)



**Figura 28.7** Relación entre el Número de inyecciones e Hipertensión Ocular o Glaucoma

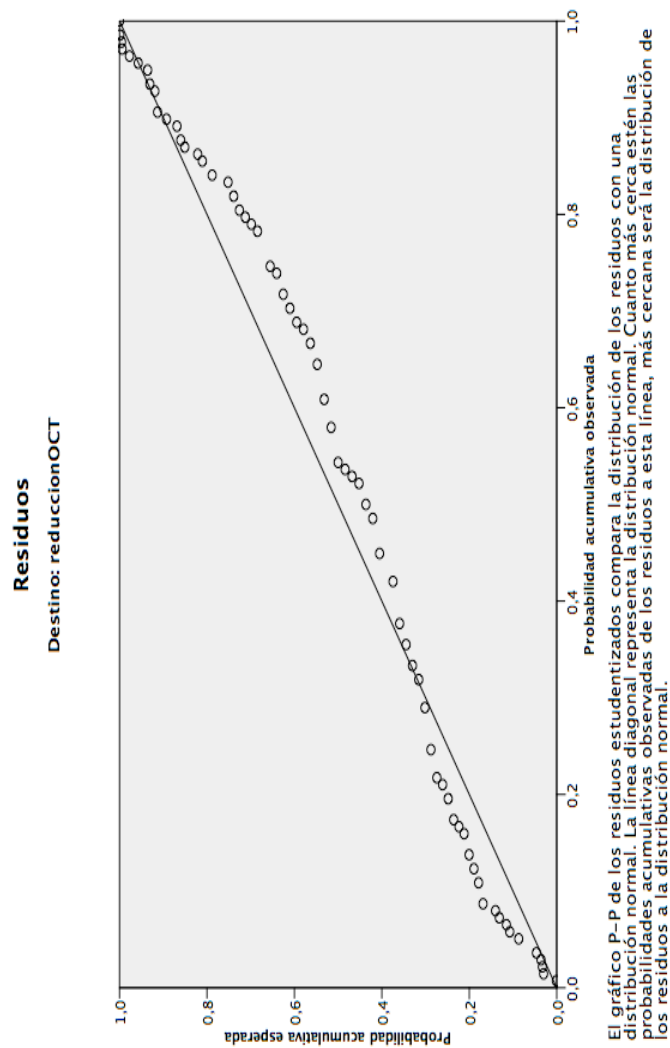
Tabla 19. Análisis multivariable: Destino: Número de Inyecciones					
Variable	Coeficiente	p	Intervalo de confianza		Importancia
			Inferior	Superior	
Total visitas	0.325	0.000	0.237	0.413	0.511
Cambio Medicación (0)	-2.402	0.000	-3.349	-1.456	0.224
AV inicial (LogMAR)	-1.345	0.001	-2.146	-0.545	0.107
DEP (0)	-0.936	0.025	-1.754	-0.118	0.05
DMAE ojo adefo NVC (0)	-1.215	0.031	-2.320	-0.110	0.046
HTO/Glaucoma (0)	1.124	0.038	0.061	2.187	0.042

AV: Agudeza visual, DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario, NVC: Neovascular, GlauHTO: Glaucoma no avanzado / Hipertensión Ocular, 0: Ausencia, 1: Presencia

#### 4.4.5 Variables asociados con la Reducción del Grosor Macular Central (GMC)

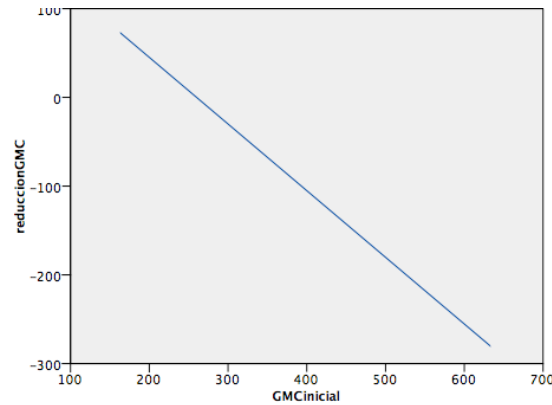
De los 170 casos que participaron de este estudio, 161 (94.7%) fueron incluidos en el análisis de modelación lineal automatizada de nuestra variable dependiente Reducción del GMC, obteniendo una precisión del 52.2%, o lo que es lo mismo una R cuadrado ajustado de 0.522 y un criterio de información Akaike corregido (AICC) de 1236.533 (cuanto más pequeño es este valor mayor precisión de nuestro resultados) y en la **figura 29.1** observamos que nuestros residuos se acercan a la distribución de residuos normal. Entonces, las variables asociadas significativamente y de forma independiente con la Reducción del GMC, sin influencia del tiempo de seguimiento y por orden de importancia tenemos (**Tabla 20**):





**Figura 29.1** Gráfico comparativo de la distribución de los residuos analizados con respecto a una distribución normal, destino Reducción GMC. Precisión del análisis= 52.2% o  $R^2=0.522$

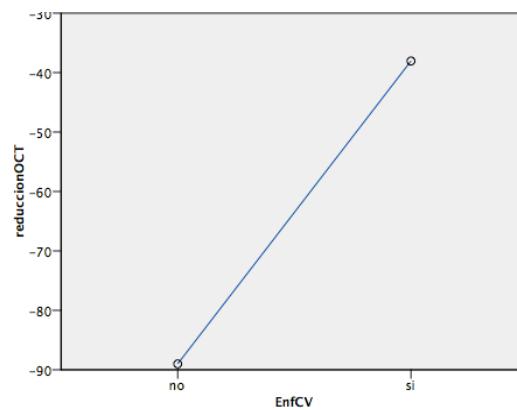
En primer lugar, el GMC inicial se asoció de forma negativa (coeficiente de -0.752,  $t = -10.923$ ,  $p = 0.000$ ; IC 95% -0.888 a -0.616 y un nivel de importancia de 0.893), ello quiere decir que a mayor GMC inicial, más negativo será el resultado de la reducción GMC, en otras palabras, mayor será la reducción del GMC obtenida (**Figura 29.2**).



**Figura 29.2** Relación entre la Reducción GMC y GMC Inicial

GMC: Grosor macular Central (micras)

Luego, con un mucho menor grado de importancia tenemos las siguientes variables: la ausencia de enfermedad cardiovascular se asoció de forma negativa (coeficiente de -50.958,  $t = -3.018$ ,  $p = 0.003$ ; IC 95% -84.356 a -17.561 y un nivel de importancia de 0.068), esto significa que la presencia de enfermedad cardiovascular se asocia con una menor reducción del GMC (**Figura 29.3**).

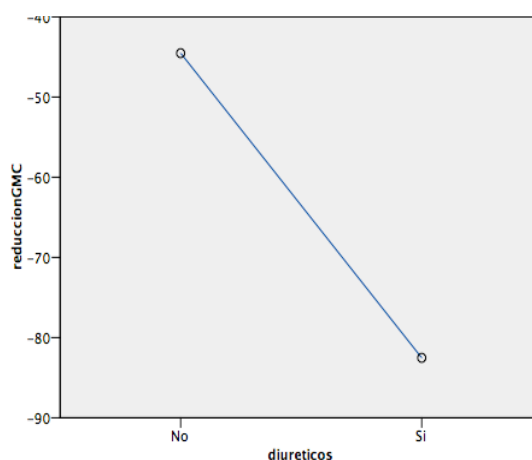


**Figura 29.3** Relación entre la Reducción GMC y Enfermedad Cardiovascular

EnfCV: Enfermedad cardiovascular

Finalmente, tenemos que el consumo de diuréticos se asoció de forma positiva (coeficiente de 37.998,  $t = 2.269$ ,  $p = 0.025$ ; IC 95% 4.883 a 71.113 y un nivel de importancia de 0.039), es decir que el consumo de diuréticos está relacionado con una mayor reducción de GMC

(Figura 29.4).



**Figura 29.4** Relación entre la Reducción GMC y consumo de Diuréticos

Tabla 20. Análisis multivariable: Destino: Reducción del GMC					
Variable	Coeficiente	p	Intervalo de confianza		Importancia
			Inferior	Superior	
GMC inicial	-0.752	0.000	-0.888	-0.616	0.893
ECV (0)	-50.958	0.003	-84.356	-17.561	0.068
Diuréticos (0)	37.998	0.025	4.883	71.113	0.039

GMC: Grosor Macular Central, ECV: Enfermedad Cardiovascular, 0: Ausencia, 1: Presencia

#### 4.4.6 Variables asociadas con la lesión neovascular al final del seguimiento.

Realizamos este subanálisis porque observamos que las características de la lesión (activa o inactiva) al final del seguimiento se asociaron de manera estadísticamente significativa con nuestras variables independientes principales como son la AV final (LogMAR), la ganancia visual ( $\pm$ LogMAR) y el empeoramiento visual ( $<-0.30$  LogMAR). Así pues, analizamos las posibles variables que pudieran estar asociadas con las características de la lesión al final del seguimiento, utilizando para ello, el test estadístico de regresión logística binaria.

##### 4.4.6.1 Variables asociadas con la presencia de una lesión activa

Recordemos que la presencia de una lesión activa al final del seguimiento se asoció con

una mayor ganancia visual.

Los resultados del análisis de regresión binaria fueron: de los 170 casos que participaron de este estudio, 161 casos (94.7%) fueron incluidos en el análisis de regresión logística binaria, la prueba de ómnibus de coeficientes del modelo fue significativa,  $p=0.000$ , R cuadrado de Cox y Snell fue de 0.144, R cuadrado de Nagelkerke fue de 0.206, y la prueba de Hosmer y Lemeshow fue de chi cuadrado 3.751 y una significancia de 0.879 (cuanto más se acerca a la unidad mejor la bondad de ajuste de nuestro modelo).

Por lo tanto, las variables que se hallaron asociadas significativamente y de forma independiente con la presencia de una lesión activa al final del seguimiento y sin la influencia del tiempo de seguimiento fueron **(Tabla 21)**:

- La presencia de DMAE avanzada en el ojo adelfo forma disciforme, se asoció de forma negativa (coeficiente de  $B = -1.342$ , Wald= 3.994,  $p = 0.046$ , Exp (B)= 0.261; IC 95% 0.70 a 0.974), es decir que la presencia de DMAE avanzada en el ojo adelfo forma disciforme se asocia con menos probabilidad de tener una lesión activa.
- Por el contrario, la presencia de DEP, se asoció de forma positiva (coeficiente de  $B = 0.949$ ,  $p = 0.019$ , Exp (B)= 2.583; IC 95% 1.179 a 5.702), entonces la presencia de DEP se asocia con una mayor probabilidad de tener una lesión activa al final del seguimiento.
- Por último, la AV inicial (LogMAR), se asoció de forma negativa (coeficiente de  $B = -1.163$ ,  $p = 0.003$ , Exp (B)= 0.303; IC 95% 0.144 a 0.677), ello nos indicaría que a menor AV inicial (LogMAR) o mayor AV inicial decimal, se asocia con una mayor probabilidad de tener una lesión activa al final del seguimiento.

Tabla 21. Resultado de las variables asociadas con una lesión activa

Variables	B	Error estándar	Sig.	Exp (B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
DMAE ojo adelfo Disciforme (1)	-1.342	0.671	0.046	0.261	0.070	0.974
DEP (1)	0.949	0.404	0.019	2.583	1.170	5.702
AVi (LogMAR)	-1.163	0.394	0.003	0.313	0.144	0.677

Prueba de ómnibus  $p=0,000$ ,  $R^2$  Cox y Snell = 0.144 y  $R^2$  Nagelkerke= 0.206

Prueba de Hosmer y Lemeshow= 0.879

- a. Variables especificadas en el paso 1: DMAE ojo adelfo Disciforme, FOi: fondo de ojo inicial, DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario, tiempo seg, AVi: agudeza visual inicial.  
(1): Presencia

#### 4.4.6.2 Variables asociadas con lesión inactiva y fovea normal

Recordemos que la presencia de una lesión inactiva y fovea normal (o con atrofia extrafoveal) al final del seguimiento se asoció con un mejor resultado de AV final (LogMAR), con una ganancia visual positiva y con una menor probabilidad de empeoramiento visual.

Siguiendo con el análisis de regresión, de los 170 casos que participaron de este estudio, 169 casos (99.4%) fueron incluidos en el análisis de regresión logística binaria, obteniendo en la prueba de ómnibus de coeficientes de modelo un resultados estadísticamente significativo  $p=0.003$ , R cuadrado de Cox y Snell fue 0.082, R cuadrado de Nagelkerke fue de 0.153, y la prueba de Hosmer y Lemeshow fue: chi-cuadrado 4.364 y una significancia de 0.823 (cuanto más se acerca a la unidad mejor la bondad de ajuste de nuestro modelo). Así obtenemos, las variables que se hallaron asociadas significativamente y de forma independiente con la presencia de una lesión inactiva al final del seguimiento con fovea normal y sin la influencia del tiempo de seguimiento fue: **(Tabla 22)**

- La edad se asoció de forma negativa (coeficiente de  $B = -0.078$ , Wald= 4.792,  $p = 0.029$ , Exp (B)= 0.925; IC 95% 0.863 a 0.992), esto significa que a menor edad, mayor probabilidad de tener una lesión inactiva con una mácula aparentemente sana al final del seguimiento, con independencia del tiempo de seguimiento, que en este caso no fue estadísticamente significativo.

**Tabla 22. Resultados de las variables asociadas con la lesión inactiva y fovea normal**

Variables	B	Error estándar	Sig.	Exp (B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
Edad	-0.078	0.036	0.029	0.925	0.863	0.992

Prueba de ómnibus  $p=0,000$ ,  $R^2$  Cox y Snell = 0.082 y  $R^2$  Nagelkerke= 0.153

Prueba de Hosmer y Lemeshow= 0.879

Variables especificadas en el modelo: edad.

#### 4.4.6.3 Variables asociadas con una lesión inactiva con atrofia foveal

Recordemos que la presencia de una lesión inactiva con atrofia foveal al final del seguimiento se asoció con un peor resultado de AV final (LogMAR).

Los resultados del análisis de regresión logística binaria fueron de los 170 casos que participaron de este estudio, 169 casos (99.4%) fueron incluidos en este análisis, obteniendo un resultado significativo  $p=0.000$  en la prueba de ómnibus del modelo, además  $R$  cuadrado de Cox y Snell fue 0.124,  $R$  cuadrado de Nagelkerke fue de 0.171 y la prueba de Hosmer y Lemeshow fue: chi cuadrado 2.982 y una significancia de 0.811 (cuanto más se acerca a la unidad, mejor la bondad de ajuste de nuestro modelo). Por lo tanto, las variables halladas que se relacionaron significativamente y de forma independiente con la presencia de una lesión inactiva con atrofia foveal al final del seguimiento y sin la influencia del tiempo de seguimiento fueron: **(Tabla 23)**

- La presencia de DEP se asoció de forma negativa (coeficiente de  $B= -0.844$ , Wald= 5.229,  $p= 0.022$ , Exp (B)= 0.430; IC 95% 0.209 a 0.886), esto nos sugiere que la presencia de DEP presenta menor probabilidad de tener una lesión inactiva con atrofia foveal.
- Por otro lado, el consumo de diuréticos se asoció de forma positiva (coeficiente de  $B= 1.045$ , Wald= 8.622,  $p= 0.003$ , Exp (B)= 2.843; IC 95% 1.415 a 5.709), lo que quiere decir que el consumo de diuréticos presenta mayor probabilidad de tener una lesión inactiva con atrofia foveal.
- Finalmente, la pseudofaquia se asoció de forma positiva (coeficiente de  $B= 0.749$ , Wald= 4.643,  $p= 0.031$ , Exp (B)= 2.115; IC 95% 1.070 a 4.179), esto indica que la

presencia de pseudofaquia se asocia con una mayor probabilidad de tener una lesión inactiva con atrofia foveal.

**Tabla 23. Resultados de las variables asociadas con la lesión inactiva y cicatriz atrófica**

Variables	B	Error estándar	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
diuréticos (1)	1,075	0.367	0.003	2.929	1.427	6.012
pseudofaquia (1)	0.730	0.355	0.039	2.076	1.036	4.161
DEP (1)	-0.898	0.381	0.018	0.407	0.193	0.860

Prueba de ómnibus  $p=0,000$ ,  $R^2$  Cox y Snell = 0.124 y  $R^2$  Nagelkerke= 0.171

Prueba de Hosmer y Lemeshow= 0.811

Variables especificadas en el modelo: diuréticos, pseudofaquia, DEP: desprendimiento del epitelio pigmentario, tiempo seg.

(1): Presencia

#### 4.4.6.4 Variables asociadas a una lesión inactiva con cicatriz disciforme

Recordemos que la presencia de una lesión inactiva con cicatriz disciforme al final del seguimiento se asoció significativamente con un peor resultado de AV final (LogMAR) y una peor ganancia visual ( $\pm$ LogMAR).

Por consiguiente, los resultados del análisis de regresión logística binaria fueron de los 170 casos que participaron de este estudio, 161 casos (94.7%) fueron incluidos en este análisis, obteniendo un resultado estadísticamente significativo  $p= 0.000$  en las pruebas de ómnibus de coeficientes del modelo, R cuadrado de Cox y Snell fue 0.139, R cuadrado de Nagelkerke fue de 0.204, y la prueba de Hosmer y Lemeshow fue: chi cuadrado 3.513 y una significancia de 0.898 (cuanto más se acerca a la unidad, mejor la bondad de ajuste de nuestro modelo). Por consiguiente, las variables halladas que se relacionaron significativamente y de forma independiente con la presencia de una lesión inactiva con cicatriz disciforme al final del seguimiento y sin la influencia del tiempo de seguimiento fueron **(Tabla 24)**:

- El consumo de IECA/RAA se asoció de forma positiva (coeficiente de B= 1.209, Wald= 7.003,  $p= 0.008$ , Exp (B)= 3.351; IC 95% 1.368 a 8.207), entonces el consumo de

IECA/RAA presenta una mayor probabilidad de tener una lesión inactiva con cicatriz disciforme.

- Así mismo, la AV inicial (LogMAR) también se asoció de forma positiva (coeficiente de  $B = 1.389$ , Wald= 12.094,  $p = 0.001$ , Exp (B)= 4.010; IC 95% 1.833 a 8.771), de todo ello una mayor AV inicial (LogMAR) o menor AV inicial decimal se asocia con una mayor probabilidad de tener una lesión inactiva con cicatriz disciforme.
- Por el contrario, la pseudofaquia se asoció de forma negativa (coeficiente de  $B = -1.047$ , Wald= 5.706,  $p = 0.017$ , Exp (B)= 0.351; IC 95% 0.149 a 0.829), esto significa que la pseudofaquia está relacionada con una menor probabilidad de tener una lesión inactiva con cicatriz disciforme.

**Tabla 24. Resultados de las variables asociadas con la lesión inactiva y cicatriz disciforme**

Variables	B	Error estándar	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
					Inferior	Superior
IECA/RAA (1)	1.209	0.457	0.008	3.351	1.368	8.207
pseudofaquia (1)	-1.047	0.438	0.017	0.351	0.149	0.829
AV inicial (LogMAR)	1.389	0.399	0.001	4.010	1.833	8.771

Prueba de ómnibus  $p=0.000$ ,  $R^2$  Cox y Snell = 0.139 y  $R^2$  Nagelkerke= 0.204

Prueba de Hosmer y Lemeshow= 0.898

Variables especificadas en el modelo: IECA/RAA, pseudofaquia, AV: agudeza visual, tiempo seg.

(1) Presencia

#### 4.4.7 Resumen del análisis estadístico de los factores oftalmológicos y No oftalmológicos que resultaron estadísticamente significativos en el análisis multivariable

La **Tabla 25**, nos muestra el conjunto de las variables independientes que resultaron significativas en el análisis multivariable. También añadimos dos variables a la tabla, que son la AV inicial y el número de visitas, de esta forma podemos describir su relación con las variables independientes que resultaron significativas. Así tenemos:



#### 4.4.7.1 Factores No oftalmológicos

##### a) La Edad

Así tenemos, que la edad fue estadísticamente significativa en el análisis univariable como las siguientes variables: a mayor edad: peor AV inicial y AV final, una peor ganancia visual, un menor número de inyecciones y visitas y con la presencia de una lesión activa disciforme, mientras que una menor edad: presencia de una lesión activa y presencia de una lesión inactiva con fovea normal.

Sin embargo, la única variable asociada con la edad de forma independiente (análisis multivariable) fue a menor edad, mayor probabilidad de una lesión inactiva con fovea normal. Donde a mayor edad la AV inicial (LogMAR) es mayor (+0,352;  $p=0.000$ ) y el número de visitas es menor (- 0.180;  $p=0.019$ ).

##### b) La Depresión

Una peor AV final, fue la única variable asociada con la presencia de depresión tanto en el análisis univariable y multivariable. En este grupo, la AV inicial fue similar, así como en número de visitas.

##### c) La Enfermedad Cardiovascular

En el análisis univariable, la enfermedad cardiovascular fue significativa con una peor AV final, menor probabilidad de mejoría visual, un menor número de inyecciones, y una menor reducción del GMC.

Sin embargo, en el análisis multivariable, la enfermedad cardiovascular se asoció de forma independiente con una menor probabilidad de mejoría visual y una menor reducción del GMC.

Partiendo de una misma AV inicial ( $p=0.310$ ) y un número significativo menor de visitas ( $p=0.002$ ).

## d) Los Antidepresivos

En el análisis univariable, el uso de antidepresivos fue estadísticamente significativa con una peor AV final, una peor ganancia visual, y una mayor probabilidad de pérdida o empeoramiento visual. Sin embargo, en el análisis multivariable sólo la peor ganancia visual fue significativa. Siendo el número de visitas ( $p=0.709$ ) y la AV inicial similar ( $p=0.546$ ).

## e) Los Inhibidores de la enzima conversora de angiotensina/ARA

Esta variable resultó significativa en el análisis univariable, con una peor ganancia visual, una mayor probabilidad de pérdida visual y con la presencia de lesión disciforme. Aunque, los IECA/RAA finalmente se asociaron de forma independiente con una mayor probabilidad de empeoramiento visual y con la presencia de lesión disciforme.

Siendo el número de visitas similar ( $p=0.1$ ), pero la agudeza visual inicial fue significativamente mayor ( $p=0.003$ ) en el grupo IECA/RAA.

## f) Los Diuréticos

El consumo de diuréticos resultó estadísticamente significativo en el análisis univariable con una mayor probabilidad de pérdida visual, con una mayor reducción del GMC, y con la presencia de una lesión inactiva atrófica. Sin embargo, los diuréticos se asociaron de forma independiente con la mayor reducción del GMC y la presencia de lesión inactiva atrófica. Siendo la AV inicial y el número de visitas similares en este grupo ( $p=0.494$ ;  $p=0.497$ , respectivamente)

#### 4.4.7.2 Factores Oftalmológicos

## a) Pseudofaquia

Esta variable se asoció de forma estadísticamente significativa en el análisis univariable y multivariable con una mayor probabilidad de lesión inactiva atrófica y con una menor probabilidad de lesión inactiva disciforme. Siendo la AV inicial y el número de visitas similares en este grupo ( $p=0.802$ ;  $p=0.947$ , respectivamente).

## b) Hipertensión ocular o glaucoma no avanzado

Los casos con hipertensión ocular o glaucoma resultaron significativos en el análisis univariable con un menor número de inyecciones y con una menor probabilidad de lesión activa. Por otro lado, sólo se asoció de forma independiente y significativa con un menor número de inyecciones.

Partiendo de una AV inicial y el número de visitas fueron similar en este grupo ( $p=0.944$ ;  $p=0.748$ , respectivamente).

## c) Desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP)

La presencia de DEP se asoció estadísticamente significativa en el análisis univariable y en el multivariable con menor probabilidad de mejoría visual, con un mayor número de inyecciones, con una mayor probabilidad de lesión activa y con una menor probabilidad de lesión inactiva atrófica.

Partiendo de una AV inicial y el número de visitas similar ( $p=0.545$ ;  $p=0.523$ , respectivamente).

## d) Quistes intrarretinianos

La presencia de quistes intrarretinianos se asociaron significativamente tanto en el análisis univariable como en el multivariable con una mayor probabilidad de empeoramiento visual.

Partiendo de una AV inicial y número de visitas similar ( $p=0.28$ ;  $p=0.175$ , respectivamente).

## e) La Agudeza visual Inicial

Tanto en el análisis univariable y multivariable observamos una asociación estadísticamente significativa entre mayor AV inicial y mayor AV final, mayor número de inyecciones y presencia de lesión activa. No obstante, una menor AV inicial se asocia con

una mayor ganancia visual, menor probabilidad de empeoramiento visual y con la presencia de lesión inactiva disciforme.

f) El número total de Inyecciones

En el análisis multivariable sobre resultado visual, esta variable se asoció de forma independiente y estadísticamente significativa de la siguiente manera: un mayor número de inyecciones: una mayor AV final y una mayor probabilidad de mejoría visual.

Igualmente, la presencia de DEP, mayor AV inicial, mayor número de visitas, el cambio de anti-VEGF “Switch” y la lesión activa, se asociaron significativamente (análisis multivariable) con un mayor número de inyecciones. Además, la presencia de hipertensión ocular o glaucoma se asoció significativamente con un menor número de inyecciones.

g) Cambio de Medicación o “Switch”

Esta variable se asoció en el análisis univariable con una mejor AV final, con un mayor número de inyecciones, y con la presencia de una lesión activa, sin embargo, en el análisis multivariable sólo el mayor número de inyecciones fue estadísticamente significativo.

Siendo significativamente mayor la AV inicial ( $p=0.004$ ) y el número de visitas ( $p=0.000$ ).

h) Lesión neovascular activa

En el análisis del resultado visual, esta variable resultó significativa en el análisis univariable, con una mayor AV final, y con una mayor ganancia visual. Sin embargo, en el análisis multivariable la lesión activa sólo se asoció de forma estadísticamente significativa con una mayor ganancia visual.

Así mismo, la presencia de DEP, un mayor número de inyecciones y una mayor AV inicial fueron las variables asociadas significativamente con la presencia de una lesión activa.

## i) Lesión neovascular Inactiva

## - Fóvea Normal:

En el análisis de Resultado Visual, la presencia de una lesión inactiva con fóvea normal resultó significativa, en el análisis univariable, con una mayor AV final, una mayor ganancia visual, con una mayor probabilidad de mejoría visual y una menor probabilidad de empeoramiento visual, sin embargo, en el análisis multivariable todas estas variables con excepción de la mejoría visual resultaron estadísticamente significativas. Así mismo, una menor edad se asoció de forma significativa e independiente con una mayor probabilidad de encontrar una lesión inactiva con fóvea normal.

## - Cicatriz atrófica

En el análisis del resultado visual, la presencia de una cicatriz atrófica se asoció de forma significativa tanto en el análisis univariable como en el análisis multivariable con una peor AV final.

Igualmente, las variables que se asociaron de forma independiente con esta variable fueron: el consumo de diuréticos, la presencia de pseudofaquia, sin embargo, la presencia de DEP se asoció con una menor probabilidad de cicatriz atrófica.

Por último, no hubo diferencias con la AV inicial ( $p=0.217$ , ni en el número de visitas ( $p=0.943$ ).

## - Cicatriz disciforme

En el análisis del resultado visual, tanto en el análisis univariable como en el multivariable la presencia de una cicatriz disciforme se asocia significativamente con una peor AV final y con una peor ganancia visual.

Similarmente, una peor AV inicial, y el consumo de IECA/RAA, se asociaron de forma independiente con la presencia de cicatriz disciforme; y la pseudofaquia se asocia con una menor probabilidad significativa de cicatriz disciforme.

No hubo diferencias en el número de visitas en este grupo (0.357)

Tabla 25. Resumen de los resultados del análisis multivariable: Factores Oftalmológicos y No Oftalmológicos asociados significativamente ( $p < 0,05$ ) con el resultado visual, número de inyecciones, reducción del GMC y características de la lesión al final del seguimiento

	AV Inicial (LogMAR)	AV final (LogMAR)	Ganancia Visual (LogMAR)	Mejoría Visual (n=39)	Pérdida Visual (n=39)	Inyecciones Totales	Reducción GMC	Visitas Totales	Lesión Activa (n=46)	Lesión inactiva normal (n=20)	Lesión Inactiva Atrofia (n=59)	Lesión Inactiva Disciforme (n=44)
Edad (años)	0,352 (p=0,000)	0,359 (p=0,001)*	-0,069 (p=0,209)	82/83 (p=0,559)	82/83 (p=0,884)	-0,166 (p=0,015)*	0,01 (p=0,454)	-0,180 (p=0,019)	81/83 (p=0,034)*	79 / 83 (p=0,029)	84/82 (p=0,093)	85/83 (p=0,026)*
tiempo seguimiento (meses)	-0,097 p=0,249	0,132 p=0,05	-0,191 p=0,012	22/27 p=0,005	30/24 p=0,098	0,347 p=0,000*	0,067 p=0,217	0,710 p=0,0001	24/28 p=0,233	23/27 p=0,191	30/26 p=0,108	29/26 p=0,506
Depresión												
SI (n=30)	0,98	1,3	-0,22	3	8	5,4	-85	9,2	7	3	6	11
NO	0,89 (p=0,495)	0,96 (p=0,03)	-0,03 (p=0,07)	36 (p=0,2)	31 (p=0,14)	6,5 (p=0,29)	-63 (p=0,46)	9,5 (p=0,759)	39 (p=0,869)	17 (p=0,869)	53 (p=0,131)	33 (p=0,057)
Enfermedad Cardiovascular												
SI (n=59)	0,97	1,16	-0,17	7	18	5,4	-17	8	12	4	23	20
NO	0,87 (p=0,301)	0,92 (p=0,027)*	0,01 (p=0,06)	32 (p=0,011)	21 (p=0,14)	6,8 (p=0,016)*	-87 (p=0,003)	10 (p=0,02)	34 (p=0,141)	16 (p=0,136)	36 (p=0,416)	24 (p=0,088)
Antidepresivos												
SI (n=24)	0,83	1,21	-0,36	2	9	5,7	-65	9,9	6	4	5	9
NO	0,91 (p=0,546)	0,97 (p=0,016)*	-0,01 (p=0,010)	37 (p=0,09)	30 (p=0,026)*	6,5 (p=0,441)	-66 (p=0,959)	9,4 (p=0,709)	40 (p=0,792)	16 (p=0,429)	54 (p=0,089)	35 (p=0,167)
IECA /ARA												
SI (n=70)	0,78	1,1	-0,23	15	26	6	-67	10,3	17	6	24	22
NO	0,98 (p=0,03)	0,96 (p=0,3)	0,07 (p=0,001)*	24 (p=0,7)	13 (p=0,022)	5,9 (p=0,29)	-65 (p=0,832)	8,9 (p=0,1)	29 (p=0,471)	14 (p=0,269)	35 (p=0,886)	21 (p=0,008)
Diuréticos												
SI (n=58)	0,95	1,11	-0,17	10	9	5,9	-95	9,1	11	5	28	13
NO	0,88 (p=0,494)	0,95 (p=0,2)	-0,002 (p=0,1)	29 (p=0,16)	30 (p=0,026)*	6,6 (p=0,25)	-53 (p=0,025)	9,7 (p=0,497)	35 (p=0,099)	15 (p=0,379)	31 (p=0,003)	31 (p=0,495)
Pseudofaquia												
SI (n=89)	0,91	1,04	-0,05	23	26	6	-65	9,5	23	11	38	17
NO	0,89 (p=0,802)	0,96 (p=0,458)	-0,06 (p=0,925)	16 (p=0,205)	17 (p=0,373)	6 (p=0,9)	-67 (p=0,938)	9,4 (p=0,947)	23 (p=0,672)	9 (p=0,824)	21 (p=0,039)	27 (p=0,017)
HTO o Glaucoma												
SI (n=28)	0,91	1,02	-0,07	6	7	5	-31	9,2	3	3	13	9
NO	0,9 (p=0,944)	1 (p=0,828)	-0,06 (p=0,945)	33 (p=0,929)	32 (p=0,669)	6,6 (p=0,038)	-72 (p=0,092)	9,6 (p=0,748)	43 (p=0,022)*	17 (p=0,569)	46 (p=0,162)	35 (p=0,42)
FO inicial												
DEP												
SI (n=66)	0,87	1,02	-0,13	12	18	7,1	-66	9,1	26	5	16	18
NO	0,93 (p=0,545)	0,98 (p=0,732)	-0,001 (p=0,177)	27 (p=0,015)	21 (p=0,657)	6 (p=0,025)	-65 (p=0,986)	9,7 (p=0,523)	20 (p=0,019)	15 (p=0,141)	43 (p=0,018)	26 (p=0,698)
EMQ												
SI (n=20)	0,75	0,94	-0,12	3 (7,7%)	7	6,5	-93	10	5	3	4	4
NO	0,92 (p=0,28)	1,01 (p=0,746)	-0,05 (p=0,489)	36 (p=0,56)	32 (p=0,036)	6,3 (p=0,422)	-62 (p=0,157)	9,5 (p=0,684)	41 (p=0,451)	17 (p=0,289)	55 (p=0,582)	40 (p=0,594)
AV inicial (LogMAR)	//	0,559 (p=0,0001)	0,232 (p=0,0001)	1/0,87 (p=0,236)	0,71/0,99 (p=0,001)	-0,408 (p=0,0001)	-0,082 (p=0,191)	-0,261 (p=0,002)	0,7 / 0,99 (p=0,003)	0,7/0,93 (p=0,089)	0,99/0,86 (p=0,217)	1,15/0,83 (p=0,001)
Total Inyecciones	-0,408 (p=0,000)	-0,28 (p=0,043)	0,067 (p=0,197)	7,5/6,2 (p=0,012)	6,5/6,7 (p=0,78)	//	-0,014 (p=0,437)	0,547 (p=0,001)	8,2/ 5,7 (p=0,0001)*	6/6 (p=0,935)	5,5/7 (p=0,039)*	5/ 6,5 (p=0,099)
Total Visitas	-0,261 (p=0,002)	-0,113 (p=0,047)*	-0,08 p=0,157	9,6/9,1 (p=0,631)	10/8,8 (p=0,159)	0,547 (p=0,0001)	0,051 (p=0,275)	//	10,2/ 9,2 (p=0,325)	9,5/9,5 (p=0,954)	9,5/9,5 (p=0,943)	9/ 10 (p=0,357)
"Switch"												
SI (n=52)	0,69	0,83	-0,05	14	9	9	-72	12,8	20	4	18	10
NO	0,99 (p=0,004)	1,08 (p=0,033)*	-0,06 (p=0,909)	25 (p=0,301)	30 (p=0,3)	5 (p=0,0001)	-62 (p=0,672)	8 (p=0,000)	26 (p=0,029)*	16 (p=0,199)	41 (p=0,957)	34 (p=0,179)
GMC inicial	0,072 (p=0,418)	0,02 p=0,399	0,092 p=0,135	346/333 p=0,490	323/342 p=0,342	0,007 p=0,499	-0,638 p=0,0001	-0,052 p=0,524	352/336 p=0,441	313/344 p=0,26	326/348 p=0,281	362/334 p=0,202
Lesión neovascular al final del seguimiento												
Lesión Activa												
SI (n=46)	0,69	0,64	0,09	15	7	8,2	-58	10,2				
NO	0,99 (p=0,003)	1,16 (p=0,001)*	-0,12 (p=0,001)	24 (p=0,158)	32 (p=0,058)	5,7 (p=0,0001)	-69 (p=0,623)	9,2 (p=0,325)				
Lesión Inactiva												
Normal												
SI (n=20)	0,7	0,3	0,36	10	1	6,5	-67	9,5				
NO	0,94 (p=0,089)	1,11 (p=0,004)	-0,12 (p=0,0001)	29 (p=0,006)*	38 (p=0,005)	5,5 (p=0,63)	-66 (p=0,981)	9,5 (p=1)				
Atrofia												
SI (n=59)	0,99	1,15	-0,11	11	17	6,8	-108	9,5				
NO	0,86 (p=0,217)	0,94 (p=0,001)	-0,03 (p=0,461)	28 (p=0,422)	22 (p=0,109)	6,7 (p=0,39)	-45 (p=0,005)*	9,6 (p=0,943)				
Disciforme												
SI (n=44)	1,16 0,83	1,61 0,82	-0,4 0,05	3 36	14 25	5,5 6,7	-10 -80	8,8 9,7				
NO	0,83 (p=0,002)	0,82 (p=0,0001)	0,05 (p=0,0001)	3 (p=0,005)*	14 (p=0,038)*	5,5 (p=0,099)	-10 (p=0,006)*	8,8 (p=0,357)				

HTO: Hipertensión Ocular, FO: fondo de Ojo, GMC: Grosor Macular central, AV: Agudeza Visual, IECA/ARA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario, EMQ: Edema Macular Quístico

\*Estadísticamente significativo en el análisis univariable ( $p < 0,05$ ), pero NO significativo en el multivariable ( $p > 0,05$ )

**en negritas:** estadísticamente significativo en análisis multivariable ( $p < 0,05$ )

**en azul:** estadísticamente significativo en análisis univariable ( $p < 0,05$ )

## **5. DISCUSIÓN**

## 5.1 Evolución de la DMAE exudativa en los pacientes tratados:

### 5.1.1 Evolución de la agudeza visual:

#### - Agudeza visual y ganancia visual

Sobre la evolución de la AV a largo plazo en los pacientes con DMAE exudativa tratados con inyecciones intravítreas publicado en la literatura tenemos: el estudio CATT a 5 años donde observan una ganancia visual entre +9 a +10 letras de ETDRS en los primeros dos años de tratamiento (pauta fija mensual), pero que posteriormente al pasar a una pauta Pro-Re-Nata, se observa una pérdida progresiva de agudeza visual, llegando incluso a -2 a -4 letras de ETDRS por debajo de nivel inicial, a los 5 años de seguimiento (83).

Un resultado parecido observamos en el estudio SEVEN-UP, que es una extensión de los estudios MARINA, ANCHOR y HORIZON, observan una ganancia inicial en la pauta mensual de +11.2 letras ETDRS y en pauta PRN de +9 letras de ETDRS, pero tras 4 años observan que la ganancia es de +2 letras de ETDRS en ambas pautas, y continúa disminuyendo hacia las -8.3 letras de ETDRS a los 7.3 años de seguimiento (93).

Ambos estudios concluyen que, a pesar del tratamiento, se observa un declive en la agudeza visual en estos pacientes a largo plazo (83,93).

Así mismo, Chong y col. en el año 2016 (142) publican una revisión de los resultados de los estudios de la práctica clínica habitual (LUMIERE, AURUS, HELIOS, WAVE y MEDISOFT) y los compara con los ensayos clínicos fase III (MARINA, ANCHOR, CATT, PIER, PRONTO, HARBOR, SAILOR), observan una ganancia de +2.9 letras ETDRS, en la práctica clínica habitual a medio plazo (entre 1 y 2 años de seguimiento) que está muy por debajo de los ensayos clínicos (+7 a +11 letras ETDRS), con el mismo tiempo de seguimiento.

Igualmente, Tufail y col. (194) en un estudio multicéntrico, prospectivo, donde participan 13 centros en Inglaterra, evalúan 12951 ojos de 11135 pacientes en tratamiento con Ranibizumab y pauta PRN. Observan una AV basal de 55 letras LogMAR, al año 57 letras (+2 letras) a los 2 años 56 letras (+1 letra) y a los 3 años de 53 letras (-2 letras).



Nosotros observamos una tendencia similar. Vemos que hacia el primer año de seguimiento existe una discreta mejora y estadísticamente significativa (de 0.23 a 0.26 decimal), que luego no se mantiene porque desciende a casi igualar el valor del inicio (0.24 decimal), estos resultados se corresponden con una media de seguimiento de 27 meses.

Similarmente, Rasmussen y col. (143) en un estudio retrospectivo donde incluyen 555 casos, con un tiempo de seguimiento de 4 años y pauta PRN, analizan los datos de agudeza visual en sistema decimal (Snellen), como en nuestro estudio y observan una AV basal de 0,24 decimal, que al año es de 0,35 decimal y a los 4 años se reduce a 0,18 decimal, siendo estadísticamente significativo  $p=0.0002$  comparado con el basal. Vemos que se repite esta tendencia de pérdida visual, en este caso de forma significativa.

Así también, si observamos los resultados visuales de los diferentes estudio según la pauta de tratamiento utilizada tenemos por ejemplo en el estudio VIEW (94) que compara Ranibizumab a pauta mensual y Aflibercept a dos diferentes dosis (0.5mg y 2mg) y pautas de tratamiento ( mensual y bimensual) en las primeras 52 semanas las ganancias visuales obtenidas oscilan entre las +8 y +9 letras, pero luego pasan a pauta PRN hasta la semana 96 donde obtienen ganancias entre +7 y +8 letras, observando una ligera disminución en la ganancia visual ( -1 a -2 letras), siendo similar entre los grupos tratados.

Por otra parte, en el ensayo clínico randomizado comparativo entre pauta mensual y tratar y extender utilizando Ranibizumab, TREX (97), observan que las ganancias visuales son similares, en ambos grupos tanto el primer año como el segundo año (+9.2 y +10 letras ETRDS versus +10.5 y +7 letras ETDRS, respectivamente;  $p=0.60$  y  $p=0.26$ ), alcanzado el objetivo de no inferioridad ( $< 5$  letras ETDRS), de la pauta tratar y extender comparado con la mensual. Así también, en su extensión a 3 años, hallan que los casos que estaban en pauta mensual y luego pasaban a una pauta PRN la ganancia visual fue peor, aunque no significativa (de +10 a +5 letras;  $p=0.09$ ); de los casos que estaban en pauta tratar y extender con un intervalo de inyecciones de 12 semanas, a los 24 meses de seguimiento los pasaron a PRN, observando una pérdida visual significativo a los 36 meses (-5 letras a 24 meses y -6.7 letras;  $p=0.04$ ), y los que los mantuvieron en TREX porque no alcanzaron el intervalo de 12 semanas, tenían una ganancia visual final de +5 letras a los 36 meses; aunque las diferencias entre estos grupos no alcanzaron la significancia estadística ( $p=0,20$ ). No obstante, al realizar el análisis de AUC, obtienen diferencias significativas (mensual de +9.5 letras, tratar y extender de +10.4 letras y tratar y extender a PRN de -1.5

letras;  $p=0.04$ ) (202).

Así mismo Kim y col (103), en un metanálisis que comparan la pauta PRN versus tratar y extender, utilizando Ranibizumab como única medicación, hallan en la pauta PRN unas ganancias visuales de +3.5 letras el primer año, +1.3 letras el segundo año y -1.9 letras el tercer año frente a la pauta tratar y extender que es de +8.8, +6.7 y +5.4 letras de ETRDS, respectivamente; siendo significativo la comparación en el primer y segundo año ( $p<0.001$  y  $p=0.021$ , respectivamente) entre ambas pautas, pero no se mantiene la diferencia con el tercer año ( $p=0.168$ ).

Igualmente, Gemenetzi y Patel (195) en el año 2017, publican una revisión sistemática de los ensayos clínicos versus aquellos estudios de la práctica clínica habitual que utilizan la pauta tratar y extender, con las 3 medicaciones disponibles, entonces observan que los ensayos clínicos obtienen ganancias visuales mayores que los de la práctica clínica habitual (+7 a +10 letras ETRDS versus +5 letras ETRDS), en este caso no analizan si esta diferencia es significativa y tampoco se compara con la pauta PRN. Ese mismo año Danyliv y col. (196), publican una revisión sistemática donde analizan los datos utilizando el método de medidas repetidas en metanálisis en red, comparan diferentes pautas de tratamiento, tanto con Ranibizumab como Aflibercept, y no encuentran diferencias ni con las pautas ni entre las medicaciones analizadas.

Tal como hemos descrito, observamos que en ambas pautas de tratamiento la tendencia es hacia una disminución de la agudeza visual en el tiempo, siendo ésta mayor en la pauta PRN que en la pauta tratar y extender. Además parece ser que las ganancias visuales conseguidas con la pauta tratar y extender son superiores a la pauta PRN, aunque esta diferencia no se mantendría a largo plazo (> 3 años). Por todo ello, pensamos que a pesar de los resultados, a favor de la pauta tratar y extender, todavía hacen falta más estudios a largo plazo (> 3 años), que comparen ambas pautas, y confirmen la superioridad de esta pauta frente a PRN.

En cuanto a los casos en tratamiento con Aflibercept, nosotros no pudimos incluirlos en este estudio, no obstante conforme con los resultados del estudio RIVAL (197) publicado en el año 2019, que es un ensayo clínico randomizado, de un año de seguimiento y donde participaron 281 casos, donde comparan Ranibizumab frente a Aflibercept y utilizan la pauta tratar y extender; no observan superioridad de una medicación frente a otra en

cuanto a resultados visuales o número de inyecciones, estando pendientes los resultados a 2 años. Así también, el estudio VIEW I y II (94) demuestra la no inferioridad de Aflibercept frente a Ranibizumab, aunque observan un menor número de inyecciones con Aflibercept. Asimismo, Lotery y col (198) analizan los casos en un estudio retrospectivo, multicéntrico y comparativo en Estados Unidos, con 3350 casos en el brazo de Ranibizumab y 4300 casos en el brazo de Aflibercept, a un año de seguimiento, obtienen resultados similares en cuanto a visión y número de inyecciones.

Por todo ello, con los resultados que disponemos hasta el momento actual, tampoco no permitiría afirmar la superioridad de entre los fármacos antiangiogénicos (Bevacizumab, Ranibizumab o Aflibercept), que tenemos aprobados por las agencias del medicamento de los diferentes países en el tratamiento de la DMAE exudativa.

#### - Agudeza visual final por rangos de visión

En cuanto a nuestros resultados por rangos de visión, obtuvimos un 23.9% de los casos con una AV final igual o mayor a 0.5 decimal, resultado similar al estudio SEVEN-UP (23%), pero muy por debajo del estudio CATT a 2 años y 5 años de seguimiento (67.9% y 49.6%, respectivamente) (81,83,93).

También tenemos a Adrean y col. (172), en un estudio retrospectivo con 67 ojos de 71 pacientes, que publican los resultados visuales a 8 años de seguimiento utilizando la pauta tratar y extender, añadiendo dejar de tratar “stop”, que sucedía cuando tras dos revisiones continuas de una extensión de 12 semanas la lesión se mantenía inactiva, por supuesto utilizan los 3 medicamentos disponibles (Bevacizumab, Ranibizumab y Aflibercept), observan un 42.9% de casos con AV final igual o mayor a 20/40 tras 8 años de seguimiento.

Por otro lado, Peden y col. (144), publican los resultados visuales tras un tiempo largo de seguimiento (7años) y con tratamiento principalmente de Ranibizumab (menos del 5% recibieron Bevacizumab o Aflibercept), se trata de un estudio retrospectivo con 109 ojos, y una pauta de tratamiento fija, los pacientes recibían una inyección cada 4-8 semanas. Observaron que a 5, 6 y 7 años de seguimiento un 46.8%, 34.7% y un 43.2% de los ojos mantenían una AV final > 20/40, y que un 64% de los ojos tenían una AV final > 20/70 a los 7 años de seguimiento.

Nuestros casos con una visión final intermedia (0.1-0.4 decimal) pasan a ser casi un tercio de los casos (30.7%), este resultado es similar al estudio CATT a 2 años y 5 años (25.4% y 30.4%, respectivamente) (81,83). También equiparable al estudio de Peden y col. (144) quienes observaron a los 5, 6 y 7 años un 31.2%, 40% y 34.1% con una AV final entre 20/50 y 20/100. En el estudio SEVEN-UP no mencionan el porcentaje de casos en este rango de visión, tampoco en el estudio TREX, ni VIEW I /II (93-94,97).

Finalmente, aquellos casos con baja visión final <0.1 decimal, pasan a ser el 45.4% de nuestros casos, siendo el 36.2% del total nuestros casos con una visión final muy baja (< 0.05 decimal), porcentaje muy por encima de los resultados publicados en el estudio CATT a 2 y 5 años respectivamente (5% y 20%), y superior al estudio SEVEN-UP (37%). (81,83,93). Adrean y col (172), obtienen un 7% de casos en este rango de visión, resultado que es similar al estudio CATT a 2 años pero muy inferior a este estudio a los 5 años y al estudio SEVEN-UP. Peden y col (144), observan a los 5, 6 y 7 años, un 22%, 25.3% y 22.7% con AV final < 20/200.

Sobre estos resultados, postulamos que nuestro alto porcentaje de casos con AV finales bajas <0.1, se podrían explicar porque en los ensayos clínicos se excluyen casos con visiones basales por debajo de 20/320. De nuestra muestra estudiada, los casos con AV inicial < 0.1 decimal representan el 33.5% (n=56/163), de los que dos terceras partes de estos casos (n= 36/163) tenían una AV inicial < 0.05, esto claramente pudo influir en nuestros resultados. Aunque Adrean y col. (172), incluyen todos los rangos de visión, no mencionan el porcentaje de casos que incluyeron con AV inicial menor 20/200 o 0.1 decimal. Mientras que en el estudio de Peden y col. (144) un 41.3% de los ojos estudiados partían de una AV basal < 20/200, no obstante no mencionan los casos con una AV basal menor a 20/400 o 0.05 decimal, pero es el estudio que más se asemeja con nuestros resultados tanto iniciales como finales hallados en este rango de visión.

Sobre este hecho, los estudios que analizan los resultados visuales en pacientes con baja visión de inicio (< 0.1 decimal) son escasos, aunque observan una ganancia significativa de agudeza visual, no analizan si existen diferencias por rangos de visión (180-182). Nosotros hemos observado que los casos con AV inicial <0.05 obtienen una media de AV final de 0.03 decimal frente a los casos con AV inicial >0.05 y <0.1 que pueden alcanzar una media de AV finales igual o mayor que 0.1 decimal, y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Esto es importante ya que nos ofrece información

pronostica al tratar pacientes en visiones iniciales por debajo de 0.1 decimal.

-Los cambios en la agudeza visual (mejoría o empeoramiento visual)

En cuanto a los cambios en la agudeza visual, considerando como mejoría una ganancia mayor a 15 letras del optotipo de ETDRS o su equivalente  $> +0.3$  LogMAR, y pérdida si es mayor - 15 letras ETDRS o  $< -0.3$  LogMAR tenemos:

Nuestro porcentaje de casos con pérdida de visión ( $< -0.3$  LogMAR) fue de 28.1%, un porcentaje que es inferior al hallado en el estudio SEVEN-UP comparado con la pauta mensual (MARINA, ANCHOR), que fue de un 33.8%, aunque algo superior a los resultados comparativos con pauta PRN (HORIZON), que fue un 22%. (91, 93). Por el contrario nuestros resultados fueron muy superiores al observado en el estudio CATT a 2 años (6.7%) (81), pero se asemejan a los resultados en su prolongación a 5 años (28.6%) (83).

Por otro lado, en el meta-análisis de Chong y col.(142), observan un 2.2% - 9.8% y 10.7%-10.8% de casos con perdida visual, respectivamente, resultados que también están por debajo de nuestros resultados, aunque el tiempo de seguimiento de los estudios incluidos en este metanálisis van entre 1 a 2 años como máximo, a diferencia de nuestro estudio que fue de 27 meses.

Así mismo, Tunamil y col. (194), que publican resultados a largo plazo con pauta PRN, obtienen el primer año un 10% de perdida de agudeza visual (15 letras ETRDS), luego 16% al segundo año y un 18% el tercer año.

En cambio, el estudio comparativo VIEW (94), a las 52 semanas los casos de pérdida visual fueron entre 4.9% y 6.6%, y a las 96 semanas fue entre 7.6% a 8.5% obteniendo resultados similares en todos los grupos. Igualmente, los resultados del estudio TREX (97), en su prolongación a 2 años, no observaron casos con pérdida visual en la pauta mensual y un 13% fue hallado en la pauta tratar y extender.

Sobre estos resultados, aparte de la pauta de tratamiento utilizada discutido previamente, pensamos que el factor tiempo de seguimiento y la agudeza visual basal son claves, de ahí que nuestros resultados se asemejen a los estudios con más de 2 años de seguimiento y que nuestra proporción de perdida visual es mayor al incluir en nuestro estudio a un tercio

de los casos con AV muy bajas ( $< 0.05$  decimal).

En cuanto a los casos que mejoraron agudeza visual ( $> +0,3\text{LogMAR}$ ) obtuvimos un 28.1% de nuestros casos. Chong y col. (142), observan que entre un 13-24% de casos con ganancia visual, obteniendo un mayor porcentaje (20%) en los estudios retrospectivos en comparación con los prospectivos (15,5%). El estudio SEVEN-UP publica un 12.3% en comparación con estudio ANCHOR y MARINA y un 2% en comparación con el estudio HORIZON. (93) Por otro lado, el estudio CATT a 2 años de seguimiento, observan que entre un 28%-31%, que a los 5 años disminuye a un 17.6%. (81, 83) El estudio de Tufail y col. (194), obtienen un 30% el primer y segundo año y un 29% el tercer año.

Así mismo el estudio VIEW (94), con 96 semanas de seguimiento, observan un 31.6%, 31.2% y 33.4% de ganancia visual, respectivamente.

En contraste con los resultados de Peden y col. (144), quienes utilizaron una pauta fija de inyecciones (4-6 semanas), las proporciones que hallaron de ganancia o pérdida visual fueron: a los 3 años, mejoría en un 52,3% de los casos, estabilización en un 45% y empeoran un 2,8% empeora, que a los 7 años de seguimiento, un 50% de los casos mejora, cerca de un 42% se estabiliza y un 6,8% empeora. Son resultados de mejoría y empeoramiento muy diferentes al nuestro y a los estudios antes mencionados.

En general vemos que nuestros resultados de mejoría visual se asemejan a los ensayos clínicos y estudios de la práctica clínica habitual con similar pauta de tratamiento e indistinta a la medicación utilizada, aunque el factor tiempo de seguimiento y una pauta fija ha sido determinante en las diferentes proporciones encontradas.

Aunque como hemos discutido previamente, en concordancia con los estudios publicados esta diferencia de pautas de tratamiento parece que no se mantendría a largo plazo, lo que nos indicaría que existen otros factores implicados con el resultado visual como veremos más adelante.

### 5.1.2 Evolución del Grosor Macular Central

En los resultados del estudio CATT hallan una clara disminución en el espesor macular

total, obtienen cambios significativos al compararlos con la GMC basal y final al año, 2 años y 5 años, sin embargo, no analizan si hubo cambios entre ellos (81, 83).

Así mismo el estudio PrONTO, que utilizan una pauta PRN, describen una disminución significativa del GMC basal (300  $\mu\text{m}$ ) y final (212  $\mu\text{m}$ ),  $p < 0.001$ , a dos años de seguimiento, pero tampoco analizan cambios entre el primer o segundo año y el final (77).

Igualmente, nosotros observamos una diferencia significativa entre el GMC inicial y final, pero no hubo diferencias entre el GMC 1 año y el GMC final, esto nos sugiere que dentro del primer año ocurre la mayor reducción significativa. Sobre esto, algunos ensayos clínicos sugieren que la mayor reducción del GMC se produce dentro de los 3 primeros meses (81, 83, 102).

Por otro lado, en términos de la reducción del GMC por pauta de tratamiento, en el estudio CATT a 1 año la reducción fue mayor en la pauta mensual, que fue de -196  $\mu\text{m}$  ( $\pm 176 \mu\text{m}$ ) versus la pauta PRN, que fue de -168  $\mu\text{m}$  ( $\pm 186 \mu\text{m}$ ), aunque a los 2 años esta diferencia fue menor, de -91  $\mu\text{m}$  ( $\pm 152 \mu\text{m}$ ) y -78  $\mu\text{m}$  ( $\pm 131 \mu\text{m}$ ), respectivamente; y en su extensión a los 5 años que solo utilizan pauta PRN fue de -20  $\mu\text{m}$  ( $\pm 132 \mu\text{m}$ ) respectivamente (83); Así también en el estudio VIEW (94), la reducción en las primeros 52 semanas fue entre -123  $\mu\text{m}$  a -139  $\mu\text{m}$ , siendo mayor en el caso de Aflibercept 2mg a pauta mensual y bimensual, a las 96 semanas es de -113  $\mu\text{m}$  a -133  $\mu\text{m}$  con respecto al GMC basal. Entonces, estos resultados vuelven a confirmarnos que la mayor reducción se produce en el primer año de tratamiento, y que parece ser indistinta de la pauta, aunque con diferencia en la medicación utilizada.

Es importante añadir, que cada vez menos estudios publican los cambios en el GMC o de la reducción macular central porque parece ser que esta variable es de poca ayuda para valorar respuesta al tratamiento, al contrario de lo que ocurre al valorar los cambios morfológicos que ocurren en la estructura de la fovea tras el tratamiento, que también nos aportan datos de pronóstico visual, como veremos más adelante (94, 97, 102, 104).

### 5.1.3 Discontinuación del tratamiento:

Si analizamos los resultados de discontinuación del tratamiento en los pacientes tratados

a largo plazo, vemos que en el estudio CATT en su extensión a 5 años describen que sólo un 14,8% de los casos no reciben tratamiento al final del seguimiento, pero no mencionan los motivos del cese del tratamiento.

Por otro lado, en el estudio AURA que es un estudio multicéntrico observacional, observan un 15,7% discontinuaron el tratamiento y entre las razones establecen que el 31,5% fue por estabilidad y 23,2% fue por fallo al tratamiento, y que otras razones fueron por desarrollo de cicatriz en un 8.9%, por decisión del paciente 4%, por efecto adverso ocular un 3,2%, por el coste 2%, muerte 0,3% y otras razones un 12,6% (159).

En nuestra población estudiada, observamos que un 76.9% de los ojos tratados estaban sin tratamiento al final del seguimiento y los motivos fueron: en el 38.8% se consideró que la enfermedad estaba estable, en el 32.4% se consideró en estadio final que implica formación de cicatriz, o una muy baja agudeza visual  $< 0.05$  decimales, o que el oftalmólogo consideró que no existe mayor beneficio con el tratamiento, y un 4.7% fue por rechazo a continuar el tratamiento por parte del paciente, no tuvimos ninguna baja por fallecimiento durante el tiempo de seguimiento.

Así mismo, Rasmussen y col. (143), tras 4 años de seguimiento, hallan que un 32% se mantenían en tratamiento, un 20% que no se trataba por estabilidad de la enfermedad, un 28.2% no se trataba por baja agudeza visual, un 10,8% rechazo o no cumplimiento y un 9% por muerte. Igualmente, Peden y col. (144), tras 7 años, observan que un 24.3% de sus casos mantenían el tratamiento fijo establecido a 5 años, un 22.7% que dejaron de visitarse, un 6% discontinuaron el tratamiento por estadio final, 6.9% el paciente solicitó dejar el tratamiento y 8.9% por fallecimiento. Además, Holz y col. (145), en un estudio multicéntrico, con 2227 casos y 2 años de seguimiento, obtienen las razones de finalización del tratamiento en el 68% de los casos, de los cuales el principal motivo fue por discontinuación del tratamiento anti-VEGF (15.7%), y de ellos los principales motivos fueron por estabilización en 31.5%, o por fallo en un 23.2%.

También, el estudio Fight Retinal Blindness! (FRB!) (160), que es un sistema prospectivo de auditoria basado online, donde anónimamente recogen los resultados de diferentes patologías en la retina como la DMAE húmeda, publican los motivos de discontinuación del tratamiento en un total de 105 (42,3%) de 284 pacientes con un periodo de seguimiento de 6 años, tenemos: en 14.5% fue discontinuado por el médico, 10.5% por el



pacientes y un 16.1% por otras razones de los que 4.4% fue por muerte; además en un 3,6% del total por lesión inactiva, un 10,9% porque seguir el tratamiento se consideró fútil.

Coco y col. (153), es un estudio multicéntrico retrospectivo español, cuya población pertenece a la misma comunidad donde se encuentra nuestro centro, tras un seguimiento entre 2-4 años publican que de los 314 ojos incluidos, 55 ojos fueron discontinuados el tratamiento, en 12 pacientes decidieron no continuar tratándose y otros 12 murieron, los médicos suspendieron el tratamiento en 2 ojos por efectos secundarios, en 25 ojos por pérdida de la eficacia y en 4 ojos por otras razones, no mencionan casos que consideren la enfermedad estable.

Nuestros resultados de interrupción del tratamiento están muy por encima de los encontrados en los estudios CATT, FRB! y Holz, pero bastante similar al estudio de Rasmussen, Peden y AURA que son estudios de la práctica clínica habitual, y cuyos resultados de estabilidad, decisión de no continuar y rechazo, también se asemejan a nuestros resultados, a excepción de los casos de fallecimiento que en nuestro estudio no tuvimos ningún caso.

Así también es importante recalcar, que los casos de rechazo al tratamiento fueron escasos ( $n=8/170$ ), esto nos indica datos a favor de la efectividad del tratamiento y del acceso al servicio de oftalmología en el hospital de Soria.

Por otro lado, al analizar el curso del tratamiento con la evolución de la agudeza visual observamos que las agudezas visuales tanto basales, al año y finales fueron estadísticamente diferentes, con un tiempo de seguimiento similar; los casos que estaban en tratamiento y aquellos que no se trataban pero se les consideró estables mantenían mejores agudezas visuales tanto iniciales como al año y al final, con respecto a los que se caracterizaron como estadio final y los que rechazaron el tratamiento, siendo el grupo estadio final los que presentaron peores AV al año y al final. Igualmente Vaze y col. (199), analizan estos resultados y obtienen que los casos que discontinuaron el tratamiento por estabilidad de la enfermedad partían de una AV media basal de 53.4 letras que al estabilizarse la AV era de 62.5 letras siendo significativo ( $p=0.013$ ). Aquellos que se consideró el tratamiento fútil la AV inicial era de 48.2 letras que evolucionó a 31.5 letras ( $p<0.001$ ), y los que rechazaron partían de una AV inicial era de 53.4 letras que evolucionó

a 53.3 letras, no siendo significativo. Como vemos estos resultados son similares a nuestro estudio, y curiosamente los pacientes que rechazan el tratamiento presentan AV mejores que los casos que se consideraron estadio final. Aunque estos casos son una minoría, nos obliga a pensar que la razón podría ser la carga personal y familiar que estos pacientes afrontan y que puede influir en su decisión de dejar voluntariamente el tratamiento.

#### 5.1.4 Perfil de seguridad

De los medicamentos antiangiogénicos utilizados en nuestro estudio (Ranibizumab, Bevacizumab) y de las 1082 inyecciones aplicadas en total en 170 pacientes, observamos 8 casos que presentaron complicaciones sistémicas siendo la más frecuente la Hipertensión Arterial (1.8%), y 3 casos de eventos aterotrombóticos (1.8%) y ningún caso de muerte. Dentro de las complicaciones oculares hallamos en 10 casos (5.9%), siendo la más frecuente el desgarro del EPR en 5 ojos (2.9%), y 3 casos de hipertensión ocular (1.8%) y no hubo casos de endoftalmitis.

Se puede decir que nuestra proporción de efectos adversos tanto oculares y sistémicos fueron bastante inferior a lo publicado, así tenemos: en el estudio CATT a 5 años de seguimiento (n=1090 casos) observaron: muertes en un 18.6% de muertes (203 casos), Hipertensión arterial en 2,5% (27 casos), desordenes del sistema nervioso en 7.5% (82 casos), todos estos casos fueron similares en ambos fármacos excepto en eventos aterotrombóticos que fue en total de 6.1% (66 casos), siendo Ranibizumab significativamente más alto que Bevacizumab,  $p=0.04$ ; no presentan los hallazgos de los efectos adversos oculares (83).

Por otra parte el estudio SECURE (161), es un sub-análisis sobre perfil de seguridad del fármaco Ranibizumab de los casos que participaron en el estudio SUSTAIN y EXCITE, observaron que los efectos adversos oculares más frecuentes fueron: hemorragia retiniana en 12,8%, catarata en 11,5% e hipertensión ocular en 6,4%, menos frecuentes fueron endoftalmitis 0,9% y desprendimiento de retina en 0,4%; y como efectos adversos no oculares los más frecuentes fueron Hipertensión arterial y nasofaringitis con un 9% cada uno, en un 5,6% se observó eventos aterotrombóticos y un 2,1% de muertes.

Así mismo, Campbell y col. (162) publicaron un estudio ecológico con 116 388 pacientes

con enfermedad retiniana en tratamiento con estos dos fármacos y no halló cambios en la tasa de hospitalización por ictus y que las tasas de éste fueron similares con ambos fármacos. Por otro lado, recientes meta-análisis sobre efectos adversos cardiovasculares en estos pacientes obtienen resultados contradictorios, por lo que se concluye que hasta el momento actual los ensayos clínicos no han obtenido un poder muestral suficiente para valorar pequeños cambios en los efectos sistémicos e inclusive en alguno de ellos se descartan pacientes con eventos cardiovasculares recientes (163).

En cuanto a los efectos adversos oculares, la más severa que es la endoftalmitis, la proporción es bastante baja, así tenemos en un meta-análisis (164) que incluye a los ensayos clínicos y a los estudios observacionales, observan 197 casos de endoftalmitis de 350,535 inyecciones practicadas (0,056%), y la tasa de endoftalmitis estériles publicada por el estudio FRB!, es de 11 de 88,150 (0,012%) (160). Los registros de los estudios observacionales no presentan datos de las proporciones encontradas en otros efectos adversos, tales como: catarata, desprendimiento de retina y aumento de la presión intraocular.

Importante recalcar que los casos de efectos adversos graves como mortalidad o endoftalmitis fue de 0% en nuestro estudio.

También queremos recalcar los casos de desgarros en el EPR tras el tratamiento con antiangiogénicos, éste no se incluye en el análisis de los estudios clínicos, como efectos adversos oculares, pensamos que probablemente sea debido a que son los factores asociados a la DMAE los que aumentan el riesgo de éste y no el fármaco utilizado (165-166), aunque esta aserción no está del todo esclarecida. Así tenemos que la incidencia de ruptura del EPR evaluada por tipo de medicación inyectada es por ejemplo tras la inyección de Pegaptanib, de un 5% a 33%, con Bevacizumab de un 5% hasta un 25% y con Ranibizumab va de 2,8% hasta un 24%. Nosotros encontramos una proporción menor a un 1.8% con esta complicación (164-165).

De todo lo visto hasta el momento, si bien la evolución de la agudeza visual en la DMAE neovascular, es algo desalentador porque existe una tendencia hacia la pérdida visual no significativa lenta y progresiva, que está ligada al tiempo de seguimiento y posiblemente a la pauta de tratamiento que utilizemos, aunque faltan más estudios que confirmen esta última aseveración.

Además, hemos visto que casi dos terceras partes de los pacientes evitan pérdidas significativas de visión. Además cerca de la mitad de nuestros casos se estabilizan y aproximadamente una tercera parte mejoran visión, entonces podemos inferir que el tratamiento es efectivo, y que presenta un excelente perfil de seguridad. Sin embargo, existen otros factores oftalmológicos y no oftalmológicos que creemos influyen en el resultado visual, y por ende en el pronóstico visual, estos factores repercuten en la respuesta al tratamiento y en la evolución de la enfermedad. Todo esto pasaremos a continuación a discutir.

## **5.2 Factores asociados con el resultado visual, número de inyecciones y la reducción del grosor macular central (GMC)**

### **5.2.1 Factores No Oftalmológicos**

#### **a) La Edad**

La edad media de nuestra muestra estudiada fue de 83 años, concentrándose la mayor parte de nuestra población (54.7%) en el rango entre 81 y 90 años. Nuestra media de edad es algo superior a la observada en los diferentes ensayos clínicos publicados (83, 89-91, 93, 100). En relación con este hallazgo, Mehta y col. (99), en una revisión sistemática publicada en el año 2018, expone que la media de edad en los ensayos clínicos (76-77 años) es menor a la media de edad de los estudios observacionales (78.8 años).

Así mismo, en los datos poblacionales publicados por el Instituto Nacional de Estadística en el año 2014, constan que la provincia de Soria presenta la población con la tasa de envejecimiento más alta de la Unión Europea, en la que el 26,7% de la población es mayor a 65 años frente al 16,9% de la media española, datos que también podrían explicar la media de edad mayor obtenida en nuestra muestra estudiada (101).

Por otro lado, los ensayos clínicos más reconocidos (MARINA, ANCHOR, HORIZON y CATT) han hallado una relación significativa entre mayor edad y peor resultado visual final (80-81, 90-91). El estudio MARINA evaluó la relación entre edad y cambios visuales,

encontrando relación entre mayor edad y pérdida visual, aunque la relación era débil (91). Por el contrario, otros estudios observacionales, entre ellos un metanálisis y revisiones sistemáticas, no obtienen esta relación. (99, 102-103). Igualmente en el análisis multicéntrico publicado por Tufail y col. (194), tampoco obtienen efecto de la edad sobre las ganancias visuales. Del mismo modo nosotros no hallamos relación en el análisis multivariable entre edad y resultado visual.

En cambio observamos en nuestros casos que una menor edad se asocia con una mayor probabilidad de lesión inactiva con fovea normal al final del seguimiento. Sobre este hallazgo, algunos autores han observado una posible relación entre mayor edad y una mayor progresión hacia atrofia foveal (167-168). Nosotros no hallamos esta relación y aunque la edad de nuestra población estudiada se asoció con la cicatriz disciforme en el análisis univariable, esta relación no alcanzo significancia estadística en el análisis multivariable. Similarmente Schmidt y col. (102), en una revisión sistemática tampoco establecen esta relación y sugieren realizar análisis adicionales.

Por lo tanto, sugerimos que la variable edad podría ser una variable confusora y la variable que realmente explique la relación entre edad y el estado de la macula en estos casos, es el tiempo de seguimiento; como hemos visto en nuestros resultados y en los estudios clínicos (que explicaremos en detalle en la parte de agudeza visual), a mayor tiempo de seguimiento, los resultados visuales empeoran y en nuestro estudio fue de manera significativa, y esto va en concordancia con la evolución propia de esta enfermedad.

Asimismo, observamos en la **Tabla 25** que los casos con lesión activa y lesión inactiva con fovea normal el tiempo de seguimiento es algo menor a la media, lo contrario sucede en los casos con cicatriz atrófica y disciforme cuyos tiempos de seguimiento son mayores a la media, aunque estos resultaron no obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa.

Sin embargo, es importante recalcar que la relación obtenida entre menor edad y macula sana es independiente, y que fue controlada por el tiempo de seguimiento al igual que todos los cálculos realizados durante el análisis multivariable; además, observamos también en la **Tabla 25**, que la edad se asocia de forma estadísticamente significativa, lineal y positiva con la agudeza visual inicial, ello indirectamente nos sugiere que estos casos pudieran acudir tempranamente a la consulta, antes de sufrir un mayor deterioro

macular, como podría ser el caso en pacientes con edades más avanzadas. Esta aseveración también es sugerida por Tufail y cols. (194).

#### b) Género

La gran mayoría de los estudios realizados, al ajustar género y edad, no establecen relación entre género y DMAE sugiriendo que debido a que el grupo etario mayor a 75 años está compuesto en mayor proporción por el género femenino, por lo tanto la longevidad asociada al género explicaría el mayor porcentaje de DMAE en este grupo.

Así tenemos, en un meta-análisis publicado por Rudnicka y col. (20), en los que incluyen el análisis de los datos de los estudios epidemiológicos más reconocidos (AREDS; BDES, BMES, entre otros) establecen una relación entre DMAE neovascular y género femenino (OR 1,24; 95% CI 0,99-1,54), pero que no alcanzó la significancia estadística. Kim y col. (103) en otro meta-análisis en el que incluyen 42 estudios observacionales, también obtienen una mayor proporción de casos con género femenino (63%).

Igualmente, en nuestro estudio hemos hallado una mayor proporción de casos pertenecientes al género femenino (casi 63%). Pero al analizar esta variable no observamos asociación significativa con el resultado visual o con el tratamiento. Similarmente, en diversas revisiones sistemáticas de Gale, Mehta, Holz y Schmidt (99, 100, 102, 104), donde analizan específicamente la relación entre esta variable con los resultados visuales no han encontrado ninguna asociación.

#### c) Hábitat

Hasta el momento, no se ha demostrado una relación entre ningún estadio de DMAE y hábitat, sin embargo, optamos por incluir esta variable porque el único núcleo urbano y donde se concentra el mayor porcentaje (43,5%) de población de la provincia es en la ciudad de Soria, el resto está conformado por comarcas que se consideran como áreas sub-urbanas o rurales. Además, existen pocos estudios referentes al hábitat de los pacientes con DMAE, entre los que podemos destacar, el estudio de Latalska y col. (105), quienes observan que la obtención del tratamiento en estos pacientes no está afectada por el lugar de vivienda (urbana o rural) concluyendo que existe una buena accesibilidad a la atención

oftalmológica en un centro hospitalario en Polonia. Así mismo, Raman y col. (106), hallan un porcentaje similar de pacientes afectos de DMAE neovascular tanto en el área rural como urbana, pero no estudian específicamente los resultados visuales o el tratamiento en los pacientes con DMAE neovascular, al ser un estudio epidemiológico.

En nuestro estudio, al analizar esta variable hallamos un porcentaje discretamente superior entre las personas que viven en medio urbano versus rural (51,8% vs 48,2%, respectivamente), sin embargo, no se relacionó con ninguna de nuestras variables dependientes estudiadas.

Estos resultados reflejan la distribución de la población de Soria, tal como hemos comentado en el párrafo anterior; y probablemente podamos asumir que el medio rural o urbano al que pertenecen nuestros pacientes parece que no influye en el acceso a la atención médica en este grupo de pacientes.

#### d) Comorbilidades

Las enfermedades sistémicas han sido relacionadas de forma inconsistente con la progresión hacia DMAE neovascular en los diferentes estudios epidemiológicos (BDES, BMES, Rotterdam, AREDS), entre las que destacan: la hipertensión arterial, los factores cardiovasculares y la dislipidemia. (13, 17-18, 23, 27). Así tenemos:

##### d.1) La enfermedad cardiovascular

Numerosos estudios epidemiológicos observan que la enfermedad cardiovascular está asociada con un mayor riesgo de progresión hacia DMAE neovascular. Se ha hallado que puede incrementar el riesgo hasta 7.5 veces (37,44,47-48).

En nuestro estudio la enfermedad cardiovascular es una de las variables que hallamos asociada de forma estadísticamente significativa e independiente a una menor ganancia visual, a una menor probabilidad de mejoría visual y a una menor reducción del grosor macular central. Lamentablemente, los estudios publicados que estudien esta relación son considerablemente escasos.

Así podemos matizar el estudio publicado por Piermarocchi y cols. (108), donde

incluyen los factores epidemiológicos y su relación con la respuesta al tratamiento; entonces, estos autores estudian una cohorte de 94 pacientes, y analizan los efectos genéticos y no genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento con Ranibizumab. Observaron que el complemento factor H, el antecedente de fumar y la hipertensión afectan a medio plazo (1año) la respuesta a Ranibizumab, sin embargo, en este estudio no se tuvo en cuenta los factores morfológicos a nivel de la fovea, tampoco incluyen la enfermedad cardiovascular en el análisis.

Así también, Miranda (193), en su tesis doctoral, estudia la influencia de los factores genéticos en la respuesta al tratamiento con Ranibizumab, e incluye en el análisis multivariable a comorbilidades como la hipertensión arterial, la diabetes y la enfermedad cardiovascular; no hallando asociación estadísticamente significativa entre estas variables con la ganancia visual.

Por otro lado, destacar que algunos autores en estudios prospectivos, han observado una significativa mayor disfunción endotelial a nivel sistémico en los pacientes con DMAE frente a los controles. Postulando que estos pacientes presentan alteraciones en la circulación coroidea, inflamación, depósito de lípidos, que afectan la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario (170-171). Estos resultados nos sugieren un papel de la enfermedad cardiovascular en la fisiopatogenia de la DMAE, y que, de acuerdo con nuestros resultados, también es posible que influya y de manera negativa en el resultado visual y en la reducción del grosor macular.

Por otra parte, aunque nuestros casos con enfermedad cardiovascular no se asociaron con diferencias en la AV inicial, ni tampoco con el estado de la mácula al final del seguimiento; sin embargo, estos casos presentaron un menor número y significativo de visitas, que de manera indirecta también podrían explicar nuestros resultados, es decir que estos pacientes probablemente por su patología sistémica acudían menos a la visitas de control programadas lo que podría repercutir el seguimiento adecuado y tratamiento de la DMAE en estos casos. Ante estos resultados, creemos necesario realizar más estudios que incluyan a las enfermedad cardiovascular en el análisis.

#### d.2) La Depresión

Cada vez más estudios establecen una mayor incidencia de depresión en pacientes



con DMAE (110-113). Así tenemos a Popescu y col. (114) quienes observan una tasa de depresión del 39% en los pacientes con DMAE siendo la más alta al compararlo con otras patologías oculares como glaucoma o la distrofia corneal de Fuchs. Nosotros observamos una proporción del 15.9% de nuestros casos con este diagnóstico, aunque esta prevalencia podría estar subestimada, ya que nuestro estudio es retrospectivo.

De acuerdo a nuestros resultados los casos con depresión se asociaron de manera significativa e independiente con una peor AV final. Rovner y col. (109) publicaron en 2006 un estudio transversal prospectivo, direccionando este tema, estudiaron 206 pacientes con diagnóstico reciente de DMAE neovascular en un ojo y DMAE pre-existente en el otro ojo, y se les realizó cuestionarios de función visual (NEI VFQ 17), escala de enfermedad crónica y la escala de Hamilton de depresión; entonces, observaron que los pacientes con depresión leve o mínima presentaban una peor función visual y significativa; estos autores postulan que esto podría deberse a que al estar deprimidos presentan una peor compensación hacia la resolución de destrezas que evita una adecuada adaptación a sus problemas visuales.

Además, algunos autores han encontrado un aumento en la expresión de VEGF en plasma y de su receptor tipo 2 en pacientes con depresión mayor (176-179).

Lamentablemente no disponemos de más estudios publicados que analicen esta relación, aunque si se ha estudiado los posibles mecanismos que explican la relación entre Depresión y DMAE:

Así tenemos, primero, una fuerte relación que existe entre la pérdida de la capacidad funcional y los síntomas de depresión; es decir que la frustración y la angustia causadas por la disminución de la capacidad visual precipitaría los síntomas iniciales de depresión, y conllevaría a una disminución en la motivación a realizar menos actividades apreciadas por el paciente con la consiguiente exacerbación de los síntomas de depresión que pueden conllevar a un desorden de depresión mayor. Segundo; la mayoría de pacientes mayores de 60 años han desarrollado ciertas habilidades para enfrentar los problemas en la vida diaria propias del envejecimiento, sin embargo, perder visión podría ser un nuevo problema para el que dichas destrezas no han sido desarrolladas aún o no lo suficiente como para direccionar esta nueva

dificultad. Tercero, la teoría del control, que quiere decir que toda persona es capaz de adaptarse a su medio ambiente, primariamente intentamos cambiar el ambiente externo y secundariamente nuestra actitud para conllevar la pérdida del control; por ejemplo, en el caso de pacientes con DMAE sería el uso de ayudas de baja visión (111,113-114).

En resumen, por un lado parece ser que estos pacientes se esfuerzan peor en responder durante las pruebas de agudeza visual, y de ello el peor resultado visual; y por otro lado parece haber un aumento en la expresión de VEGF en estos pacientes, pudiendo influir en la respuesta al tratamiento tal como sugiere Mantel y col. (179). Nosotros no hallamos relación entre depresión y el número de inyecciones, tampoco con el estado de la lesión neovascular al final del seguimiento, ni con el número de visitas o con la reducción del GMC. Solamente observamos que la depresión se asocia de forma significativa con una peor AV final, y además no hubo diferencia significativa en la AV de inicio en estos pacientes.

Con lo cual postulamos que si bien estos pacientes pueden que se esfuercen peor al responder en la toma de la agudeza visual, acorde con los estudios publicados no parece que sea la única explicación, es posible que la depresión influya en la patogénesis de la enfermedad. Se requieren más estudios para aclarar estas asunciones.

#### e) Hábitos, actividad física e índice de masa corporal

##### e.1) Tabaquismo

Numerosos estudios epidemiológicos de gran escala como el BMES y el EUREYE describen una asociación a favor entre el tabaco con un aumento del riesgo de DMAE y progresión a las formas tardías, por ejemplo tenemos que en la forma neovascular la OR fue 6.19 (1.27-27.9) y 2.86 (1.69-4.85;  $p=0.003$ ) en fumadores versus no fumadores, respectivamente; así mismo en el estudio EUREYE, se ha encontrado un aumento de riesgo de DMAE bilateral OR 5.08 (1.29-20;  $p=0.03$ ) (44-45).

El número de pacientes que refirieron ser fumadores en nuestro estudio fue de un 8.8% (15 de 170 casos), y no hallamos una relación entre fumador actual y resultado

visual, aunque el número de casos es escaso, con lo cual esto podría influir en el análisis. Además sobre si está asociado el hábito tabáquico con la respuesta al tratamiento en estos pacientes, los estudios son escasos y los resultados heterogéneos (108,115-116).

#### e.2) La actividad Física

La actividad física también ha sido estudiada ampliamente, debido a que está bien reconocido que una actividad física regular se asocia a una mejor calidad de vida y menor incidencia de enfermedades a largo plazo, numerosos estudios se han advocated a esclarecer esta relación. McGuinness y col. (118), publicaron un meta-análisis recientemente, en el año 2017, en el que se establece un factor protector el llevar estilo de vida activo y DMAE neovascular; OR 0,59 (0,49-0,72;  $p < 0,0001$ ), sin embargo, en el análisis multivariable esta relación no fue significativa.

Por otro lado, la gran mayoría de estudios, valoran el grado de actividad física basándose en cuestionarios de actividad, sobre este aspecto Loprinzi y col realizaron un estudio prospectivo en el que ajustan el grado de actividad con la agudeza visual, utilizando un método objetivo para cuantificar el grado actividad que es el acelerómetro y establecen en principio que el grado de actividad está asociado con menor presencia de DMAE tardía (OR=0,5 CI 95% 0,28-0,9) sin embargo al ajustar por la agudeza visual, esta asociación desaparece (OR= 0,54; CI 95% 0,29-1,01) (119).

Si bien no está claro si la actividad física ejerza de factor protector frente a la DMAE y a su progresión, tampoco se ha estudiado si la actividad física afecta el resultado visual en los casos con DMAE neovascular. Aunque observamos en el análisis univariable que una actividad física ocasional se asoció estadísticamente con una lesión inactiva con fovea normal y además que la actividad física insuficiente o rara vez se asoció con un menor número de inyecciones, no pudimos incluirlos en el análisis multivariable, ya que el número de casos no registrados en la historia clínica era muy alto (35% de los casos).

#### e.3) El índice de Masa Corporal (IMC)

Se ha planteado una asociación entre la progresión a formas avanzadas de DMAE y el

grado de obesidad, grasa abdominal, y el índice aumentado de cintura-cadera (120). Así tenemos, en un estudio prospectivo publicado por Seddon y col, evalúan a 261 individuos con algún signo de Maculopatía asociada a la edad no avanzada en al menos un ojo y un IMC entre 25 y 29 tenían un RR de 2.32 (CI 95% 1.32 – 4.07) y si el IMC era igual o mayor a 30 el RR fue de 2.35 (CI 95% 1.27- 4.34). (42) En nuestro estudio un alto porcentaje de individuos (n=122; 76.3%) presentaban sobrepeso (n=62; 36.5%) u obesidad (n=60; 35.3%), esto podría indicarnos de forma indirecta, alguna posible asociación entre DMAE neovascular e IMC.

Sin embargo, no hemos observado asociación significativa entre obesidad o sobrepeso y resultado visual o el tratamiento. Piemarocchi y col. (108), incluyeron esta variable y tampoco hallaron asociación con el resultado visual. Aparte de este estudio no hemos hallado otras publicaciones donde analicen esta relación.

#### f) Medicación Sistémica

Metanálisis realizados con estudios prospectivos hallan cierta relación entre medicación sistémica y mayor o menor progresión hacia DMAE; por ejemplo, en el estudio BDES observan un riesgo aumentado de DMAE con el uso de medicación anti-hipertensiva específicamente los beta-bloqueadores, por el contrario, el uso de terapia de reemplazo hormonal y los antidepresivos tricíclicos parecen conferir cierto efecto protector (1,30,121).

Además, los betabloqueantes, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y de los receptores del sistema retina angiotensina aldosterona (RAA) parecen promover la regresión de la neovascularización coroidea en modelo de animal, lamentablemente esto no ha podido ser demostrado en estudios en humanos, tampoco se ha podido demostrar que los IECA/RAA tengan efecto en la progresión de la DMAE (121-123), así tenemos:

##### f.1) Efecto de los Inhibidores ECA/RAA

En nuestro estudio, observamos que el consumo de los inhibidores de la ECA o RAA parece ser perjudicial porque se relacionó con una mayor probabilidad de empeoramiento visual y la presencia de una lesión neovascular inactiva disciforme.

Sabiendo, además, que los casos que consumían IECA/RAA presentaban una AV de inicio estadísticamente mejor que los que no lo tomaban, lo que incrementa el dato a favor del posible efecto perjudicial de este medicamento en esta enfermedad. Lamentablemente, en la literatura no existen estudios que hayan estudiado esta asociación, por lo tanto no podemos comparar nuestros resultados.

Aunque, cabe mencionar que algunos autores han observado, que estos medicamentos tienen efecto a nivel de la angiogénesis en la retina: al disminuir la formación de la MNV, de la infiltración de macrófagos y la expresión de VEGF (1, 122). A pesar de estos hallazgos los estudios epidemiológicos no observan asociación entre los inhibidores de la ECA/RAA y DMAE, (121,123); inclusive Etminan y col. (185) en un estudio de tipo caso control anidado observan que los IECA pueden asociarse con un riesgo incrementado de DMAE (1.30; IC=1.17-1.44).

Ante esto, nos planteamos si los IECA/RAA pudieran de alguna manera empeorar la actividad de los anti-VEGF, impidiendo su efecto sobre la neovascularización, esto nos explicaría la mayor probabilidad de encontrar una lesión disciforme en este grupo. Este efecto ha sido descrito por algunos autores, que utilizan Bevacizumab por vía sistémica como parte del tratamiento de algunas neoplasias y observan que en los pacientes que presentan hipertensión arterial como efecto secundario de Bevacizumab y se les indica IECA, aumentan los niveles de CA 125 que luego disminuyen al suspenderlo, entonces sugieren que los IECA contrarrestan el efecto antiangiogénico de los anti-VEGF (186, 187).

#### f.2) Efecto de los diuréticos

Otro fármaco que encontramos asociación estadística fueron los diuréticos, se relacionaron con una mayor reducción del GMC y con una mayor probabilidad de encontrar una lesión inactiva atrófica al final del seguimiento. Así mismo, algunos autores han establecido una asociación entre los inhibidores de la anhidrasa carbónica tópica y una reducción significativa del grosor macular central en DMAE neovascular (124, 191).

Es conocido desde hace muchos años el uso de los diuréticos, específicamente los inhibidores de la anhidrasa carbónica tanto tópico como sistémico, en el tratamiento

de diferentes patologías oculares, principalmente las relacionadas con la tensión ocular, pero también se usa en el tratamiento del edema macular, ya que se ha visto que aumenta la eliminación activa de agua a nivel del epitelio pigmentario, aunque también incrementa la circulación ocular, debido su efecto vasodilatador, tanto en los vasos retinianos como coroides, este efecto también se ha descrito con el uso de la furosemida (1, 188-190).

La eficacia de los diuréticos, específicamente la acetazolamida, ha sido descrita en múltiples series de casos, en edemas maculares secundarios a retinosis pigmentaria, o toxicidad farmacológica, sugiriéndose su utilidad en estas enfermedades debido a su acción a nivel del EPR más que su acción vasogénica, por ello que no es eficaz en los edemas maculares diabéticos (189). Todos estos hallazgos explicarían porque nuestros casos en tratamiento con diuréticos se asociaban con una reducción del GMC significativamente mayor.

Por otro lado, no hemos hallado estudios que analicen la asociación entre los diuréticos y la presencia de atrofia macular. Si bien, los estudios epidemiológicos no obtienen asociación entre diuréticos y riesgo o progresión a DMAE; algunos autores establecen que las tiazidas, que son los diuréticos indicados con mucha frecuencia para el control de la hipertensión arterial, son fototóxicos, y postulan que este efecto podría incrementar la sensibilidad y el daño a nivel de las células del EPR, de por sí ya afectadas en los pacientes con DMAE (192); entonces proponemos que los diuréticos presentan un efecto deletéreo sobre el EPR, que aumentaría la formación de atrofia, aunque posiblemente no es lo suficientemente importante como para repercutir en la visión. No obstante, consideramos que hacen falta más estudios que aclaren este supuesto.

### f.3 Efecto de los antidepresivos

Hallamos en nuestra muestra que los antidepresivos se asociaron de forma independiente con una menor ganancia visual. De acuerdo a las observaciones de Mantel y col. (179), hallan un aumento en la necesidad de retratamiento en los pacientes que toman antidepresivos, mayor GMC y DEP a los 3 meses de seguimiento; ellos establecen que estos medicamentos aumentan la expresión de VEGF a nivel del hipocampo, que también ha sido descrito por diferentes autores (176-178). No

obstante, no contamos con estudios que relacionen el uso de antidepresivos y agudeza visual. Nosotros no hemos obtenido asociación entre los antidepresivos y un mayor número de inyecciones o con la reducción del espesor macular.

Puesto que como hemos visto anteriormente en el apartado de depresión, cuyas asunciones creemos que se podrían extrapolar al uso de antidepresivos; pensamos que puede existir una relación entre los niveles de VEGF y depresión mayor y/o el uso de antidepresivos. Dado que no encontramos relación con las otras variables relacionadas con el tratamiento o con los cambios estructurales, pensamos que lo que podría influir en el peor resultado visual es el menor esfuerzo a responder durante las pruebas visuales; aunque no descartamos el efecto sobre los niveles de VEGF dado que nuestro estudio es retrospectivo, por lo que es necesario corroborarlo en futuros estudios clínicos.

#### f.4) Otros medicamentos

Por otro lado, aunque el uso de anticoagulantes y/o antiagregantes plaquetarios fueron incluidos en el análisis multivariable, no hallamos una asociación independiente con el resultado visual. Kiernan y col. (126), establece que los anticoagulantes y antiplaquetarios parecen aumentar el riesgo de hemorragia en pacientes con DMAE neovascular frente a los que no las usan (63,5% vs 29,2%;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, el estudio “Macular Photocagulation Study” (127) no encuentra asociación entre el uso de aspirina y mayor riesgo de hemorragia. Del mismo modo en un sub-análisis del estudio CATT tampoco encuentran tal asociación ( $OR = 0,73$ ;  $p = 0,19$ ) aunque en pacientes con hipertensión arterial si observan un mayor riesgo de hemorragia y uso de anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios ( $OR = 1,48$ ;  $p = 0,01$ ). (128) En nuestra muestra estudiada los casos con hemorragia  $>4DP$  y masiva fueron escasos ( $n=9$ ; 5.3%), impidiéndonos incluirlos en el análisis multivariable; por otro lado, los casos con hemorragia submacular  $< 4DP$ , si fueron incluidos, pero no se asociaron con el resultado visual ni con el tratamiento, como veremos más adelante.

Por último, no observamos relación con el consumo de betabloqueantes y resultado visual y las otras variables estudiadas. Así mismo, no está claro su implicancia en la progresión de DMAE (30-31, 121-123).

### 5.2.2 Factores Oftalmológicos

#### a) Estado del cristalino

Hasta el momento existe controversia sobre si la cirugía de catarata puede tener relación con el riesgo de DMAE neovascular y esto a su vez influir en la respuesta al tratamiento y el resultado visual. En el año 1992 el estudio BDES y luego en el año 2002 el estudio BMES publican sus resultados al respecto, hallando un riesgo incrementado de DMAE neovascular en pacientes intervenidos de catarata (OR 3,3; 1,1 -9,9) (21-22). Por el contrario, en el año 2009 el estudio AREDS en su reporte N° 27, no establece tal asociación; al igual que Sutter y col. en el año 2007, quienes hallan una OR 1,035 (IC 95% 0,770-1,391), no significativa (129-130).

Del mismo modo, estudios recientemente publicados no encuentran un riesgo incrementado de recurrencias, del número de inyecciones o empeoramiento en los resultados visuales o anatómicos en pacientes pseudofáquicos y presencia de DMAE neovascular (131-132).

Nosotros hemos valorado, la relación de la pseudofaquia y el resultado visual, y observamos que la presencia de pseudofaquia se asoció con una mayor probabilidad, independiente y estadísticamente significativa de encontrar una lesión inactiva con macula atrófica y una menor probabilidad de encontrar una lesión inactiva con cicatriz disciforme.

Así mismo, contrastando con lo publicado en la literatura, cuyos supuestos son heterogéneos, y que fue ampliamente desarrollado en la revisión que publicamos sobre cataratas y DMAE (184). Consideramos que nuestros resultados podrían ser explicados en parte, porque la condición de pseudofaquia permitiría una mejor exploración del fondo de ojo, optimizando una mejor detección de casos con atrofia y actividad de la enfermedad, disminuyendo por lo tanto, los casos que evolucionan hacia una cicatriz disciforme; esta aseveración se respalda en que no observamos asociación entre la presencia de pseudofaquia y el resultado visual o con el tratamiento (número de inyecciones o reducción del GMC).



**b) Glaucoma no avanzado e Hipertensión Ocular**

Existen pocos estudios que valoran la asociación entre DMAE exudativa e hipertensión ocular y/o Glaucoma. Hay autores que establecen un posible aumento del riesgo de incremento en la presión ocular con el número de inyecciones y parece ser un efecto acumulativo (134,169). La incidencia de una elevación de la presión ocular sostenida en estos pacientes se ha establecido entre un 3.45% a un 11.6%, nosotros encontramos en sólo 4 de los 170 casos (2.4%) que participaron, con aumento de la presión ocular temporal, de los cuales, sólo un caso (0.6%) fue diagnosticado posteriormente de Glaucoma.

Por otro lado, Saleh y col. (133), hallan que incluso en estadios de Glaucoma avanzados, no presentan una respuesta diferente a los anti-VEGF, tampoco que estos pacientes muestren un mayor número de complicaciones o asocien un peor resultado anatómico y/o funcional.

Nosotros observamos que los pacientes diagnosticados de Glaucoma no avanzada o con hipertensión ocular presentaban una asociación significativa con un menor número de inyecciones. Sobre esta posible asociación, algunos estudios han observado un menor número de inyecciones intravítreas en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes sistémicos o tópicos de éstos y/o de los inhibidores de la enzima anhidrasa carbónica utilizados para control de la tensión ocular (124-125).

Conforme con lo descrito, pensamos que la asociación no sería con el diagnóstico de hipertensión ocular o glaucoma sino más bien con el tratamiento tópico que reciben estos pacientes que podría explicar nuestros resultados. No obstante, sugerimos que faltarían más estudios que nos esclarezcan esta relación.

**c) Presencia de DMAE en el ojo adelfo y/o compromiso bilateral de la enfermedad**

Numerosos estudios epidemiológicos reportan incidencias de NVC en el ojo adelfo del 12% al 22% a 2 años, de un 37% a 4 años y entre un 22% a 38,7% a 5 años, una tasa anual de 9% a 10%, estos datos son de poblaciones predominantemente caucásicas (136-141). Posteriormente el estudio AREDS encontró que el 35% de sus casos desarrollaban NVC en su ojo adelfo en una media de seguimiento de 6,3 años (83). El estudio SEVEN-UP, el cual

refleja 7 años de seguimiento de los ensayos clínicos ANCHOR, MARINA y HORIZON, observan que el compromiso del segundo ojo se puede dar en aproximadamente un 14-42%, hallándose mayor proporción a mayor tiempo de seguimiento (137).

En nuestra población, hemos observado un porcentaje similar (15,3%) de afectación bilateral, con una media de seguimiento de 27 meses; de los cuales 17 pacientes (10% del total) presentaban NVC en ambos ojos durante el primer año del diagnóstico. Como hemos visto, estos resultados reflejan una proporción similar de casos con afectación bilateral referente a lo publicado en la literatura.

Además, las dos terceras partes de nuestros casos bilaterales fueron diagnosticados durante el primer año de diagnóstico. Igualmente, Zarranz y col. (136), establecen que el 50% de los ojos se afectan a las 187 semanas y el 58% a las 208 semanas. De la misma manera, Silva y col. publican el compromiso bilateral en 24 de 52 pacientes analizados, en un periodo de 3 años, de los cuales 7 pacientes son durante el primer año, 11 pacientes en el segundo año y 6 pacientes en el tercer año (140).

Los factores que han sido estudiados hasta el momento y probablemente asociados con el riesgo de bilateralidad recaen en los factores genéticos, parece haber unos valores más altos de polimorfismos nucleótidos únicos (ARMS2 y CFH) en estos casos, así como el tipo de lesión neovascular RAP, siendo de la incidencia casi 80% al año, y las características iniciales de la DMAE en el ojo adelfo: tamaño de las drusas, hiperpigmentación focal y atrofia geográfica que no afecta fovea. (139)

Por otro lado, no hemos observado asociación entre bilateralidad y el resultado visual. Sin embargo, algunos estudios publican que el segundo ojo presenta una mejor visión al inicio del tratamiento, aunque no muestran ganancias visuales significativas, mantienen una agudeza visual mejor que el primer ojo. Igualmente observaron que aproximadamente el 58% de estos casos estaban asintomáticos al momento del diagnóstico (136,138,140).

Por consiguiente estos autores sugieren que los resultados probablemente se deben a la continua monitorización que facilita la pronta detección y tratamiento en estos ojos (136,138,140). Ésta última aserción podría explicar el hecho que observamos en nuestra población una menor probabilidad de encontrar una lesión activa al final del seguimiento en los pacientes con DMAE avanzada disciforme en el ojo adelfo y que recibieron un mayor

número de inyecciones aquellos casos que presentaban una DMAE avanzada tipo exudativo o neovascular en el ojo adelfo.

d) La agudeza visual inicial

Es posible que la agudeza basal de inicio represente la facilidad o capacidad de los pacientes para acceder a la primera atención oftalmológica. Así tenemos que nuestra media de AV inicial fue de 0.23 decimal (aproximadamente 53 letras ETRDS), en el estudio MARINA/ANCHOR la AV basal fue de 52.6 letras, en el estudio HORIZON fue 53.2 y en el estudio SEVEN-UP (93), fue de 54.3 letras, en el estudio CATT fue superior de 61 letras ETRDS, en el estudio TREX (97), fue de 60 letras, en el metanálisis publicado por Kim y col. (103), fue entre 35 a 53.6 letras ETRDS y en la revisión sistemática de Chong y col. (142), fue entre 48.8 y 61.6 letras, ambos incluyen estudios de la práctica clínica habitual, y las AV basales son algo inferiores a los de los ensayos clínicos. En general, observamos que nuestra media de AV basal es similar al de los ensayos clínicos. Estos datos nos hablarían a favor del fácil acceso a la atención oftalmológica en los casos con DMAE de la provincia de Soria.

Además, en concordancia con nuestros resultados visuales, una mayor AV inicial se asocia con una mayor agudeza visual final, por el contrario, se asocia con menores ganancias visuales y con una menor probabilidad de empeoramiento visual. Esto último, quiere decir que una mayor AV de inicio implica una menor ganancia visual, porque partimos de base de buenas visiones, que se aproximan al máximo rango de visión medible posible, entonces la diferencia obtenida es menor. Igualmente, también presentarán una menor probabilidad de pérdida visual, porque la relación es directa, a mayor AV basal mayor AV final.

Así tenemos, resultados ensayos clínicos tales como MARINA, ANCHOR, SAILOR, PEER, VIEW y diferentes revisiones sistemáticas, observan que una peor agudeza visual inicial se asocia con una mayor ganancia visual, pero que el resultado visual promedio a un año es mejor si tenemos una mejor agudeza visual de inicio, estos resultados son consistentes con nuestros resultados (90-91, 94-95, 99 -104).

La agudeza visual inicial ha sido descrita en numerosos ensayos clínicos y estudios observacionales, como la variable pronóstico fundamental en los casos con DMAE

neovascular (77, 80, 83, 90-93, 102-104, 135, 142, 145, 149, 172). Igualmente, en un subanálisis del estudio VIEW (94), los pacientes presentaban una fuerte influencia de la agudeza basal en el resultado visual, independiente de la medicación (Ranibizumab o Aflibercept).

Similarmente, dos estudios multicéntricos, uno de ellos es un meta-análisis, donde publican los resultados en la práctica clínica habitual, observan también esta fuerte relación, e incluso añaden que estos resultados deberían incentivar a mejorar los sistemas de identificación en pacientes con DMAE exudativa e iniciar un tratamiento temprano inclusive con agudezas visuales iniciales mejores a 20/40, donde observan que ha 2 años de seguimiento el 75% de los casos se mantiene en este rango de visión (103,145). Esto último coincide con nuestros resultados observados en los casos con una visión inicial > 0.5 decimal, donde el 64% de estos casos se mantenían en este rango de visión a 27 meses de seguimiento.

Por otro lado, observamos de forma independiente y significativa una mejor agudeza visual inicial en los casos con lesión activa y peor visión inicial en los casos con lesión disciforme. Coco y cols. (153) observan esta misma asociación, así como el estudio TREX-AMD a 3 años y CATT (174,202). Probablemente la explicación de esta diferencia encontrada, está en el grado de preservación del EPR en el área de la fovea al inicio de la enfermedad (102).

#### e) Reducción del grosor macular central

En los resultados del estudio CATT, observan a dos años de seguimiento, que el espesor macular menor o igual a 325 o mayor o igual a 425 predice un resultado visual menor ( $p=0,01$ ), pero esta asociación luego no se mantiene en los resultados a 5 años. (81,83) Aunque en diferentes estudios publicados los resultados son heterogéneos (102-104).

Otros estudios que muestran relación entre GMC y resultado visual, es el estudio EXCITE (89), que es un ensayo clínico, que incluye 353 pacientes naïve, con neovascularización coroidea sub-foveal, a un año de seguimiento y cuyos casos recibieron 3 pautas diferentes de tratamiento de Ranibizumab, y en dos concentraciones distintas de este medicamento (0,3mg y 0,5mg pauta cuaternaria y 0,3mg pauta mensual), observan una relación entre espesor macular y agudeza visual inicial pero esta relación no se mantiene durante el

seguimiento.

Igualmente, el estudio SEVEN-UP no se obtuvo relación entre la agudeza visual y la media de espesor macular ( $p < 0,15$ ), entre la media del espesor retiniano en el punto central ( $p < 0,45$ ), el espesor en el punto central ( $p < 0,95$ ) o con el espesor retiniano total en el punto central a la fóvea ( $p < 0,80$ ). (93) Por el contrario, en el estudio CATT observan relación entre espesor  $< 120\mu\text{m}$  y resultado visual, a los 2 años de seguimiento. También se ha descrito una relación entre un pobre resultado visual y retinas muy adelgazadas o excesivamente gruesas, pero esta relación se pierde a largo plazo (81,102,146,175).

Nosotros observamos una misma tendencia en cuanto a disminución mantenida del espesor macular (media inicial  $339\mu$ , el primer año de  $285\mu$  y una media final de  $276\mu$ ), que fue estadísticamente significativa el primer año, luego no se mantuvo; por el contrario, no hallamos asociación significativa en el análisis multivariable entre el grosor macular inicial, final o la reducción de éste con el resultado visual o con el número de inyecciones.

Sobre estos resultados tan heterogéneos, algunos autores propugnan el inconveniente de que al valorar el espesor macular podría fallar como predictor al no diferenciar los cambios en las capas retinianas, tales como el fluido intraretiniano o subretiniano, entre otras características, como veremos más adelante. Esto podría explicar la heterogeneidad de estos resultados en los diferentes ensayos clínicos.

En cambio hemos observado que el GMC inicial y el consumo de diuréticos se asociaron de forma lineal y positiva con la reducción del GMC, esto último como hemos visto previamente se explica por efecto de los diuréticos sobre el EPR, y sobre la relación con el GMC basal resulta obvia. También, la presencia de enfermedad cardiovascular se asoció de forma negativa con la reducción del GMC, y esto nos demuestra, tal como hemos discutido previamente, la posible relación negativa entre esta enfermedad y la patogénesis de la DMAE.

#### f) Características morfológicas iniciales

Si valoramos los cambios morfológicos, tenemos el estudio EXCITE (147), comentado previamente, donde describen presencia de quistes intrarretinianos en el 51%-53% de los casos, fluido sub-retiniano en 66%-75% de los casos y desprendimiento del epitelio

pigmentario (DEP) 74%-85%. En el estudio CATT(81), observaron al inicio en el 72% la presencia de fluido intraretiniano, en el 85% fluido sub-retiniano y en el 51% con DEP. En el estudio VIEW (94), describen un 69% a 70.4% de casos con quistes intrarretinianos, un 85.2% a 87.6% con FSR y un 73.3% a 75.8% de casos con DEP.

En comparación con estos estudios, observamos en nuestra población estudiada, que las proporciones son inferiores (DEP 38.8% y FSR 52.4% y quistes de 9.4%). Aunque también observamos que las proporciones también difieren entre los ensayos clínicos. Recientemente, Coco y col. (153), publicaron los resultados obtenidos en 314 pacientes con DMAE exudativa tratados con inyecciones anti-VEGF, durante un periodo de seguimiento entre 2 a 4 años, es un estudio multicéntrico español y observaron que un 27,6% con DEP, que el 31,8% tenía una hemorragia mayor al 50% de la lesión, que 0,6% tenían ruptura del EPR al inicio, y un 4,6% presentaba atrofia geográfica en el área macular.

En nuestra muestra, analizamos también la presencia material hiperreflectivo submacular por OCT, que fue observada en una tercera parte de nuestros casos (27.1%) y hemorragia < 4DP en un 39.4%, con sólo un 2.4% presentaron hemorragia > 4DP y masiva. El estudio CATT publicó dos artículos independientes con respecto a estos últimos hallazgos, siendo un sub-análisis, donde los casos con material hiperreflectivo subfoveal observada fue del 70%, en cuanto a la proporción de hemorragia mayor al 50% de la lesión NVC, no está establecieron su incidencia (154). Los ensayos clínicos principales tales como ANCHOR, MARINA, HARBOR, VIEW excluyen estos casos, por ello no es posible contrastar estos resultados.

Creemos que la diferencia en cuanto a las proporciones encontradas en las diferentes características morfológicas iniciales en nuestra población con respecto a los ensayos clínicos, y entre ellos mismos se explica; primero y principalmente porque las variables morfológicas que se incluyen en cada ensayo clínico o estudio, como hemos visto, son distintas. Segundo, es posible que también dependa de la tomografía de coherencia óptica utilizada y el grado de resolución de la imagen, en nuestro caso utilizamos una OCT cirrus cuya definición por capas no es realmente la más adecuada y muchos de los hallazgos morfológicos quizás pudieron subestimarse, además que nuestro estudio fue retrospectivo y observacional.

Sobre los cambios morfológicos iniciales, también se ha estudiado si están asociados con el resultado visual, así tenemos:

#### f.1) Quistes intrarretinianos

Se ha postulado que la formación de los quistes intrarretinianos pueden ser exudativos, o degenerativos por la destrucción de la integridad del epitelio pigmentario, de manera que explicaría los peores resultados visuales en estos pacientes (102).

Sobre esto, algunos autores postulan que estos pacientes tienen mayor riesgo de ser no respondedores, independiente de la edad y la agudeza visual inicial (103). Además, en el estudio EXCITE (89), observan que la presencia de quistes retinianos al inicio se asocia con una peor agudeza visual inicial y final, pero que su recurrencia durante el seguimiento no empeora aún más el resultado. El estudio CATT a 2 años (174), también obtiene estos resultados.

Igualmente, en el estudio VIEW (94), observan que los quistes intrarretinianos al inicio se asocian con una peor visión basal y además con peores ganancias visuales a las 52 semanas independiente de la medicación utilizada. Aunque nosotros no obtuvimos diferencias entre la AV basal y el EMQ, observamos en el análisis multivariable que la presencia de quistes retinianos se asocia con una mayor probabilidad de empeoramiento visual, aunque no hubo relación con el número de inyecciones, o con la presencia de lesión activa, atrófica o disciforme al final del seguimiento, o con la reducción del GMC.

También se postula que los quistes intrarretinianos que están asociados a exudación, son aquellos que responden al tratamiento anti-VEGF, y se caracterizan por ser grandes espacios circulares u ovoides, asociados a menudo a DEP o a tejido a neovascular tipo II; y los que son degenerativos, se caracterizan por ser espacios hiporreflectivos, pequeños, bien demarcados que rodean espacios del EPR disfuncional, estos no responden al tratamiento antiangiogénico, siendo el principal factor relacionado a un peor resultado visual y/o pérdida visual, porque representa degeneración de las capas retinianas y atrofia del EPR. (102) Así, debemos diferenciarlos de las tubulaciones retinianas externas, que son espacios

hiporreflectivos tubulares rodeados por un anillo hiperreflectivo, localizados en la retina externa y representan degeneración de los fotorreceptores, su incidencia en pacientes naïve va de 17% el primer año a un 40% a 4 años, y su presencia está asociado con peor resultado visual, no siendo susceptibles de tratamiento. (102,104)

Dado que un número importante de estudios no hacen la diferenciación entre estas características, o no las incluyen en el análisis (100,102,148). Por lo cual, pueden explicar estos resultados tan variados. Entonces sugerimos que es importante hacer esta diferenciación en los estudios publicados porque los quistes de tipo degenerativo o las degeneraciones tubulares probablemente no requieran continuar tratándose a diferencia del tipo exudativo. Lo que parece claro es que la presencia de quistes retinianos en la DMAE representan degeneración intrarretiniana por lo tanto peor resultado visual.

#### f.2) Desprendimiento del Epitelio Pigmentario (DEP) y fluido subretiniano(FSR)

En el estudio EXCITE (89), el DEP y el GMC no predicen ganancias visuales a un año. Aunque, observan que el DEP asociado con quistes intrarretinianos y fluido subretiniano afectan la ganancia visual.

Al contrario, en el estudio CATT a 2 años (174), donde observaron que la presencia de fluido intrarretiniano estaba relacionado con mejor resultado visual ( $p=0.0050$ ), pero no hallan diferencias con la presencia de DEP al inicio, aunque su presencia en la semana 104 se asoció con mejor visión ( $p=0.048$ ). Estos mismos resultados se repiten en su prolongación a 5 años (175).

También, en el estudio VIEW (94) a 1 año, observan que la presencia de quistes intrarretinianos y DEP se asocian con una menor ganancia visual (-2.77 y -1.88 letras) comparado con FSR que se asocia con ganancia de +2.11 letras, pero en la extensión a 96 semanas todos estos grupos perdían entre 1 a 2 letras, siendo mayor en el grupo de quistes intrarretinianos.

Igualmente, nosotros hallamos que la presencia de DEP se asocia significativamente con una menor probabilidad de mejoría visual. También observamos relación



significativa entre DEP y una menor probabilidad de atrofia foveal, sobre este último hallazgo, los autores del estudio CATT (174-175), postulan un posible soporte trófico del DEP sobre el EPR.

Asimismo, obtuvimos que los casos con DEP presentaban una mayor probabilidad de lesión activa al final del seguimiento y un mayor número de inyecciones. Diversos autores observan que los casos con DEP se asocian con mayores recurrencias, sobre todo al cambiar de una dosis fija a una pauta flexible, y que a largo plazo podría conllevar a la formación de quistes intrarretinianos que es lo que resultaría en un peor resultado visual; además la altura del DEP es un factor predisponente de ruptura del EPR, que empeora el resultado visual (89, 94, 100, 102, 104, 174-175).

De todo esto se sugiere que los casos con DEP deben monitorizarse estrechamente y quizás evitar pautas flexibles en estos casos.

Sobre el fluido subretiniano (FSR), no observamos asociación con el resultado visual o con el tratamiento. Similarmente, el estudio EXCITE (89) y VIEW (94) que tampoco observan esta relación, al contrario del estudio CATT (174-175) que obtiene mejores resultados visual al inicio, y que se mantiene el primer, segundo y quinto año. Es probable que estas diferencias se explican porque tanto nosotros como en el estudio EXCITE analizamos el FSR basal y ganancia visual, no analizamos la presencia de FSR durante el seguimiento como en el estudio CATT, aunque en el estudio VIEW donde si realizaron este análisis en el tiempo tampoco obtienen esta relación.

### f.3) Material hiperreflectivo o lesión fibrótica y hemorragia subfoveal < 4DP

En nuestro análisis de la lesión fibrosa o material hiperreflectivo basal no se relacionó con el resultado visual o el tratamiento. Al contrario del estudio CATT (174-175) que la asocia con un peor resultado visual, sobre todo si persistía a pesar del tratamiento en el segundo año que se mantenía al quinto año de seguimiento.

Aunque no todos los ensayos clínicos la consideran en el análisis. Los autores de revisiones sistemáticas o metanálisis sobre este tema, observan dificultades al valorar esta lesión, debido a que otras lesiones como la hemorragia, la exudación lipídica o el fluido pueden dar esta misma imagen, quizás esto sería una explicación de porqué no

la incluyen la mayoría de estudios en el análisis de los cambios morfológicos (102,104, 152).

Con respecto a la hemorragia submacular no masiva ( $< 4DP$ ), no obtuvimos asociación con ninguna de nuestras variables estudiadas. Igualmente, el estudio CATT que realiza un subanálisis de los casos con hemorragia subfoveal mayor al 50% de la lesión observa que estos pacientes presentan resultados visuales y respuesta al tratamiento similar al grupo control (154).

f.4) Tamaño de la lesión neovascular:

Sobre este aspecto, nosotros no consideramos realizar la medición de la lesión porque al ser un estudio retrospectivo y observacional, tuvimos dificultades para la selección de imágenes adecuadas que nos permitan realizar una medición fiable y que pueda ser posteriormente contrastada.

Algunos estudios como el estudio MARINA, ANCHOR, PIER y CATT (90,91,95,149), establecen una asociación negativa entre mayor tamaño de la lesión neovascular y agudeza visual o ganancia visual, inclusive en el estudio MARINA establecen que por cada incremento del tamaño de la neovascularización en 3.6 áreas de disco, la mejoría visual se reduce en 5 letras. En contraste con el estudio HARBOR(100), que no observan esta asociación. En el estudio VIEW (94), no incluyen esta variable en el análisis. La razón de porque el tamaño de la lesión NVC empeora el resultado visual recae posiblemente en que existe mayor riesgo y significativo de cicatriz atrófica o disciforme en estos casos (103).

f.5) Hemorragia submacular  $> 4DP$  y masiva:

En cuanto al estudio de los casos de hemorragia sub-foveal masiva, los casos encontrados en nuestra muestra estudiada fueron escasas ( 2.4% del total) para poderlos incluir en el análisis estadístico.

Aunque es importante señalar algunos datos sobre esta entidad dado que el pronóstico visual se ve severamente afectada en estos casos, porque la malla de coagulo y fibrina formadas generan daño mecánico, a su vez que la sangre es toxica y

la difusión de nutrientes se ve alterada. La incidencia publicada de estos casos ronda el 17%, el riesgo se incrementa con el uso de medicación anticoagulante y en menor extensión con el uso de antiagregantes, y puede incrementarse su aparición si se combina con la hipertensión arterial. La evidencia científica es escasa sobre el manejo en estos casos, aunque parece ser que la opción más óptima es la triple terapia (combinación de gas intravítreo, TPA (activador del plasminógeno tisular) intravítreo y anti-VEGF), reservando la vitrectomía para casos combinados con hemorragia vítrea (1, 4, 200).

#### g) Características morfológicas finales

##### g.1) Lesión Activa

El porcentaje de casos con lesión activa al final del seguimiento, observada en nuestra muestra estudiada fue de un 27.1%, muy similar al estudio CATT a 2 y 5 años, donde observaron que la presencia de persistencia de actividad o “leakage”, por angiografía era del 28%-32% y 24,5%, respectivamente; observando una ligera peor visión en los casos con fluido macular comparados con los que no lo tenían, tanto a los 2 como a los 5 años de seguimiento.

Así también, en el estudio SEVEN-UP (93), un 28% de los casos presentaban signos de exudación. En el estudio VIEW (94), observan entre un 45 a 55% de casos con actividad a las 96 semanas de seguimiento.

En nuestra muestra estudiada, la presencia de lesión activa, se asoció con la ganancia visual y con un mayor número de inyecciones; Coco y col (153), también observan un mayor número de inyecciones en estos casos, una mayor probabilidad de cambio de tratamiento o “switch”, lamentablemente estos autores no analizan asociación con la visión. El estudio SEVEN-UP (151), no observan diferencias entre los casos con exudación y sin exudación por OCT y la AV final. En el estudio VIEW obtienen proporciones similares de casos que continuaban tratándose cada < 12 semanas versus > 12 semanas a 96 semanas de seguimiento, y las agudezas visuales conseguidas eran similares en ambos casos y grupos tratados.

Sobre estos resultados Schmidt y col (102), postulan que los casos con una lesión

neovascular perfundida es decir activa podrían ser considerados como un “signo de supervivencia” para la viabilidad del EPR y los fotorreceptores, y esto se apoya en el hecho que estos casos se asocian con una mayor probabilidad de ganancia visual, además cuando se observa una regresión completa de la lesión neovascular se ha demostrado que se correlaciona con atrofia de estos elementos y además pérdida visual, por ello nuestros casos en tratamiento al final del seguimiento presentaban una mejor visión que nuestros casos sin tratamiento considerados como estables.

Por otra parte, en una revisión sistemática que incluye los ensayos clínicos ANCHOR, MARINA, HARBOR, CATT, publicado por Gale y col. (100), estudiaron los casos con ganancia visual (mayor a 15 letras del ETDRS), divididos en dos grupos: aquellos con respuesta temprana (3 meses) y tardía (12 meses) y observan que una mayor agudeza visual basal y la presencia de DEP se asociaron con los casos con respuesta tardía. Igualmente, en nuestra muestra observamos que una AV inicial mayor y la presencia de DEP, estuvieron asociadas con la lesión activa, y esta última a su vez se asoció con la ganancia visual; esto nos demuestra que nuestros casos con lesión activa al final del seguimiento, podrían corresponderse con los casos respondedores lentos.

En consecuencia, los casos con lesión activa a largo plazo ( igual o mayor a 1 año) deberían continuar recibiendo tratamiento con anti-VEGF, porque a pesar que tardan en responder, se benefician del tratamiento al mantener ganancias visuales ( $+0,3$  LogMAR o  $> 15$  letras ETRDS) significativas. Además, tal como hemos visto en nuestros resultados y en concordancia con lo publicado hasta el momento actual, el tipo de lesión activa previsiblemente nos orientará en el pronóstico visual de cada caso, es decir si tenemos una lesión activa con quistes intrarretinianos el resultado visual será peor que si tenemos una hemorragia leve, DEP o fluido subretiniano.

#### g.2) Lesión Inactiva con fovea normal

Obtuvimos que un 11.8% del total presentaban una fovea normal o con algún grado de atrofia que no comprometía el centro de la fovea. En el estudio CATT, hallan un 8.2% de casos a un año de seguimiento y la visión era de 80 letras de ETRDS, que a los 5 años se mantenían en 73 letras ETDRS, también observaron que estos casos mostraron menos atrofia, menos fluido intrarretiniano, más fluido subretiniano, y menos DEP, y que el grosor macular y la retina no sufría cambios a los 5 años de

seguimiento (149,174-175). El estudio SEVEN-UP (151) no menciona los casos con fovea normal. Sin embargo, Coco y col. (153), en un estudio similar al nuestro, con población española, y tiempo de seguimiento entre 2 a 4 años, observan que un 17,1% presentaba una macula preservada.

Igualmente que el estudio CATT, hallamos que la presencia de una lesión inactiva con fovea preservada al final del seguimiento se asocia con una mayor AV final, y ganancia visual, así como una menor probabilidad de pérdida visual. También Coco y col. (153), publica que la presencia de una macula preservada o normal está asociada significativamente a una AV basal  $<0.3$  (LogMAR) y una AV final  $<0.4$  (LogMAR).

Adicionalmente, como hemos discutido en el apartado sobre la edad, observamos que una menor edad se asociaba con una mayor probabilidad de lesión inactiva con fovea normal. Aunque no hubo diferencia significativas estos pacientes presentaban una mejor AV basal, por lo que creemos que estos pacientes acuden pronto a la consulta, antes de que el deterioro en su retina sea peor o irreversible; esto asociado a que este grupo de pacientes tienen menos comorbilidades asociadas, que como hemos visto alguna de ellas influyen en el resultado visual y respuesta al tratamiento.

### g.3) Cicatriz atrófica y disciforme

De nuestra muestra estudiada, observamos un 35.2% con presencia de atrofia foveal, resultado parecido a lo publicado por Coco y col. (153) que es un 30.2%, por el contrario, el riesgo de atrofia en el estudio CATT a los 2 años de seguimiento, fue de un 20.6% de los casos, donde sólo valoraron con retinografías (81). Así en el estudio SEVEN-UP observan algún grado de atrofia presente en el 98,2% de los casos, siendo en un 89,7% con afectación foveal, estos hallazgos fueron evaluados con autofluorescencia (151). En el estudio TREX-AMD (97), la prevalencia de atrofia macular al inicio del estudio fue de 40.9%, de los que el 97.2% progresaron a los 18 meses de seguimiento; y de los que no tenían atrofia al inicio, el 15.4% lo desarrolló, aquí utilizaron imágenes multimodales en el análisis.

Así también, hallamos un 27% de nuestros casos que presentaban una cicatriz disciforme, resultado que es inferior a lo observado por Coco y cols. (37.2%) (153). En el estudio SEVEN-UP, la presencia de cicatriz fibrosa fue observada en un 61.4%

de los casos, siendo en un 38.6% con compromiso del centro de la fovea, y en el estudio CATT a 2 años hallaron un 24.7% de los casos, y a los 5 años publican un 56% de los casos, aquí se incluyen los casos con atrofia foveal y cicatriz disciforme (174, 175).

Por otra parte, numerosos estudios han propuesto que la presencia o formación de atrofia y cicatriz especialmente a nivel de la fovea durante el seguimiento es un factor predictor importante de peor resultado visual a largo plazo (93,146-147, 174-175). Nuestros resultados en el análisis multivariable coinciden con estos resultados.

Así por ejemplo, en el estudio SEVEN-UP (151), observan que la agudeza visual inicial, el tamaño de la lesión y la presencia de atrofia foveal son los principales predictores del resultado visual, indicando que por cada 1 mm<sup>2</sup> en el área de atrofia macular, se asoció a una disminución en la agudeza visual de 1,6 letras ETDRS. Esto también fue observado en el estudio de Coco y col. (153). Por el contrario, en el estudio HARBOR a 2 años (100), no observan diferencias en la AV en casos con o sin atrofia macular.

Similarmente, Coco y col, hallaron esta relación, además observan que pacientes con una AV inicial menor de 0,3 LogMAR se asociaron con un menor porcentaje de cicatriz fibrosa ( $p= 0,0005$ ), y que ojos con una AV final menor a 0,4 LogMAR también se relacionó con un menor porcentaje de cicatriz disciforme ( $p< 0,0001$ ) (156). Similarmente en el estudio TREX-AMD (97), hallan una moderada correlación en todos los puntos de tiempo evaluados (basal 6, 12 y 18 meses) entre la agudeza visual y la atrofia. En nuestros casos la AV inicial es peor en los casos con atrofia y disciforme, pero sólo en el grupo de cicatriz disciforme la diferencia fue significativa. Esto coincide con lo publicado, donde previsiblemente los casos con cicatriz atrófica o disciforme presentan desde el inicio un mayor deterioro a nivel del EPR.

Por otra parte, al analizar el riesgo de formación de cicatriz sea fibrosa o no fibrosa, en el estudio CATT a 2 años, observan que éstas se asocian con el espesor macular, el espesor del complejo de tejido subretiniano, el fluido subretiniano foveal y la presencia de material hiperreflectivo subretiniano (174). También observaron que los casos con Ranibizumab en pauta mensual presentaban un mayor riesgo de atrofia. Así también, en el estudio HARBOR (100), hallan que la presencia de quistes intrarretinianos, la edad y la presencia de atrofia en el ojo contralateral se asocian con

atrofia foveal a 2 años.

Sobre este respecto, el estudio TREX-AMD (97), obtiene que una coroides más adelgazada, el mayor grosor del material hiperreflectivo subretiniano, el mayor grosor del DEP y la hemorragia basal se asociaron con un mayor desarrollo de atrofia, pero estos factores no se relacionaron con la progresión de los casos que presentaban atrofia al inicio del estudio. Además, observan que ni la medicación Ranibizumab, ni el número de inyecciones estuvieron asociadas con los casos con atrofia.

Asimismo, como hemos discutido previamente en los apartados anteriores, nosotros realizamos este sub-análisis, y hallamos que la pseudofaquia y el uso de diuréticos se asociaron con la presencia de atrofia foveal y que la presencia de DEP se asoció con una menor probabilidad de atrofia foveal. También, obtuvimos que la presencia de cicatriz disciforme estuvo relacionada con la agudeza visual de inicio y el consumo de IECA, y que la pseudofaquia se asoció con una menor probabilidad de encontrarla.

Sin embargo, no encontramos asociación en el análisis multivariable, entre la presencia de fluido subretiniano, o material hiperreflectivo o quistes con la presencia de cicatriz atrófica y/o disciforme ; además como hemos visto previamente, el fluido subretiniano o el material hiperreflectivo no se asocian con ninguna de nuestras variables dependientes estudiadas. Y es posible que la dificultad al momento de clasificarlos en la OCT y las distintas variables que en cada estudio se incluyen en el análisis provoca que los resultados sean tan heterogéneos.

Al respecto, González-Buendía y cols. (168) quienes estudian en una población española de la misma comunidad a la que pertenece nuestro centro, establecen un modelo predictivo y observan que la edad, la AV basal y el número de inyecciones al tercer mes son las variables que predicen entre una macula preservada y una macula con atrofia o disciforme. Esto coincide con nuestros resultados. Por otra parte, obtienen que el sexo masculino, la presencia de fibrosis a los 3 meses y el número de inyecciones a los 3 meses predicen entre la presencia de una macula atrófica y disciforme. Aunque, nosotros también hallamos que una peor visión basal se asoció con la cicatriz disciforme, no observamos que la edad, el género o el número de inyecciones se asocien con estas variables, es más el número de inyecciones se asoció con un mejor resultado visual; de esto discutiremos más ampliamente en el apartado

de inyecciones, aunque la mayoría de resultados descritos en la literatura coinciden con esta última afirmación (102,104).

Sobre la base de las ideas expuestas, la atrofia es una lesión probablemente inherente a la evolución de la DMAE neovascular; lo que aún no está claro es los factores asociados con la lesión disciforme, por lo tanto se requieren más estudios al respecto. En todo caso, la presencia de ambas lesiones condicionan un peor resultado visual, con lo cual pensamos que éstas deberían tenerse en cuenta al desarrollar nuevas líneas de tratamiento que disminuyan su aparición en el transcurso de la enfermedad.

### 5.2.3 Factores relacionados con el tratamiento realizado:

#### a) Monoterapia vs. cambio de anti-VEGF

En cuanto a las características del tratamiento realizado, observamos que al menos un tercio de nuestros casos se decidió cambiar a otro anti-VEGF (30.6%), a diferencia del estudio CATT a 5 años (55) quienes observan que más de la mitad de los casos estaban en tratamiento con otra medicación distinta a la que iniciaron.

Por el contrario, en el estudio de Peden y col. (144), inician tratamiento con Ranibizumab, y hallan que sólo un 5% de los casos requirieron cambiar a Bevacizumab o Aflibercept durante el tiempo del estudio (6 años). Coco y col. (153), hallan que sólo 19 de 299 ojos requieren cambiar de medicación por no respuesta o pobre respuesta.

Así mismo, en nuestra población estudiada no encontramos relación entre cambio de anti-VEGF y resultado visual, aunque sí estuvo relacionado con un mayor número de inyecciones y de visitas. Algunos estudios publicados entre ellos metanálisis, sugieren datos a favor de cambiar de medicación, en cuanto a resultado anatómico pero no funcional; además estos estudios no incluyen un brazo control, y tampoco contamos con ensayos clínicos randomizados; por otro lado, otros autores observan que cambiar de medicación o “Switch” en pacientes poco respondedores o no respondedores parece ser que no beneficia el resultado visual o el control de la enfermedad a largo plazo(99).

Del mismo modo, un subanálisis del estudio HARBOR (201) publicado recientemente



(2019), donde analizaron los casos que cumplían criterios de cambiar de medicación, a los 3 y 6 meses, siempre manteniendo el tratamiento con Ranibizumab. Observan de los 1097 pacientes incluidos en este estudio, solo el 4.2% y 4.6% cumplían los criterios de cambiar de medicación a los 3 y 6 meses respectivamente. Las ganancias en letras fueron de +1.2 y +0.8 letras respectivamente, con mejoras en el grosor macular central significativo en ambos grupos a 24 meses de seguimiento del estudio. En el estudio CATT también realizan este mismo subanálisis obteniendo resultados similares. Estos mismos autores comparan estos resultados con los estudios publicados que si cambian de medicación y describen que las ganancias visuales y reducción del GMC son equiparables.

En definitiva algunos autores ha acuñado el término “respondedores lentos”, que son aquellos casos que a lo mejor requieren más de 6 inyecciones mensuales para observar respuesta, sugiriendo que es posible que no sea necesario cambiar a otra medicación y por el contrario deberíamos insistir con el mismo fármaco.

Sobre esto, el cambio de medicación realizado en nuestro centro fue de Ranibizumab hacia Bevacizumab principalmente, se hacía en los casos no respondedores, previamente descrito en el apartado de metodología; entonces es posible que no encontremos diferencias porque ambas medicaciones han demostrado ser similares en diferentes ensayos clínicos (CATT, IVAN, GEFAL) . Entonces, no podemos afirmar si estos resultados se extrapolarían si hubiésemos incluido casos con Aflibercept, aunque como hemos visto, los resultados publicados hasta el momento se decantan hacia la no diferencia entre ambas medicaciones, y el posible no beneficio de cambiar entre ellas (99, 102, 144, 197).

#### b) Número de Inyecciones

Considerando el número total de inyecciones requeridos en los diferentes estudios, tenemos que el estudio SEVEN-UP (93), publica una media de 6,8 inyecciones (0.46 inyecciones) durante un periodo de seguimiento de 3,4 años de seguimiento (tras la pauta mensual), y además revela una media de 1,6 inyecciones requeridas por ojo y por año. El estudio CATT (81) revela una media de 5 a 6 inyecciones en promedio en el régimen PRN tras dos años de dosis fija mensual. El estudio VIEW (94) los pacientes recibieron entre 11 inyecciones en el grupo Aflibercept 2mg y 16 inyecciones en los otros grupos durante 96 semanas de seguimiento, observando un número menor de inyecciones en el grupo Aflibercept versus Ranibizumab ( $p=0.001$ ). En el estudio TREX-AMD (97), la media total

de inyecciones fue de 19 en la pauta mensual y de 13 inyecciones en la pauta tratar y extender, esto en 21 meses de seguimiento ( $p < 0.0001$ ); pero en su prolongación a 3 años se observó, una media de 6.1 inyecciones en la pauta mensual, de 9.2 en la pauta tratar y extender, y los casos que pasaron a pauta PRN la media fue de 0.5 inyecciones (202).

De esta manera, nuestra media de inyecciones fue de 6,5 inyecciones en total en un periodo de seguimiento medio de 27 meses, siendo el primer año de estudio donde más inyecciones se puso (media de 4.3 inyecciones), disminuyendo luego progresivamente (2 inyecciones el segundo año y una inyección el tercero) hasta llegar a un rango entre 0 a 2 inyecciones en los sucesivos años.

Los estudios observacionales o de práctica clínica habitual obtienen una media inferior de inyecciones, por ejemplo: en el metanálisis de Kim y col (103), en una pauta PRN, observan una media de 4.7 inyecciones, donde el primer año son 5.4 inyecciones, el segundo 3.7 inyecciones y 2.8 inyecciones el tercero. Igualmente, Chong y col. (142), observan una media de 5.5 inyecciones. Además Kim y col. (103) halla que la media de inyecciones es mayor en la pauta tratar y extender con respecto a PRN (6.9 versus 4.7).

Nuestra media de inyecciones se asemeja a los estudios publicados en los ensayos clínicos (CATT y SEVEN-UP) y algo superior al número obtenido en los estudios observacionales. Esto nos dice el seguimiento riguroso realizado por los oftalmólogos del hospital de Soria en estos pacientes, y la buena disponibilidad al tratamiento.

Por otra parte, hallamos de forma significativa una asociación entre un mayor número de inyecciones y la agudeza visual final, así como una mayor probabilidad de mejoría visual ( $> +0.3\text{LogMAR}$ ).

Hussain y col. (173), publican un metanálisis en el que incluye los principales ensayos clínicos randomizados y las diferentes pautas de tratamiento utilizadas, concluyendo que el número de inyecciones parece prestar un rol sustancial en el resultado visual. Además, en el estudio SEVEN-UP, establecen que una media mayor a 11 inyecciones se asocia a una ganancia de 3.9 letras ETDRS de agudeza visual.

Aunque en el estudio CATT a 5 años (83), no estudian específicamente esta relación, observan que, al pasar al régimen de PRN, que implica menor número de inyecciones con

respecto a la pauta mensual, observan una pérdida adicional de 11 letras ETDRS en un periodo de 3.5 años. Kim y col (103), observan que al comparar la pauta PRN versus tratar y extender, durante el primer año y segundo año de seguimiento, las diferencias en cuanto a visión son significativas y además concluye que a mayor número de inyecciones aplicadas mejores agudezas visuales obtenidas, aunque esto no se mantiene al tercer año.

En el estudio TREX-AMD (97), hallan esta correlación aunque es débil ( $R = -0.24$  y  $-0.39$ ;  $p < 0.01$ ).

Por otro lado, concerniente a la dosis de carga, hemos observado que aproximadamente las dos terceras partes de nuestros pacientes (64%) recibieron 3 inyecciones fijas mensuales, sin embargo, no encontramos relación entre esta variable y el resultado visual final.

Menon y col. (156), en un estudio prospectivo, randomizado con dos grupos comparativos: con y sin dosis de carga, y con 54 semanas de seguimiento, hallan una agudeza visual significativamente mejor (83 letras versus 67 letras), a favor del grupo con dosis de carga.

En el año 2017, ha sido presentado en el congreso de Euretina, el estudio RAINBOW (157), que son resultados del tratamiento con Aflibercept en la práctica clínica habitual, con un año de seguimiento, realizado en Francia, donde observan que los pacientes que recibieron dosis de carga se asociaron de forma significativa con un mejor resultado visual.

En nuestra opinión, es posible que esta discrepancia de resultados tiene que ver con el tiempo seguimiento y la evolución de la agudeza visual. Como hemos visto anteriormente, la agudeza visual durante el primer año de seguimiento, coincidente con la dosis de carga, es significativamente mayor que la agudeza visual basal, pero esta diferencia no se mantiene en los años posteriores.

Aunque el intervalo de tiempo entre inyecciones no se relacionó con el resultado visual en nuestro estudio, creemos importante comentar que el intervalo medio de tiempo libre sin inyecciones tras las tres primeras dosis de media mensuales, fue de 5 meses y que los casos que iban presentando recurrencias tras este tiempo recibieron inyecciones en promedio cada 2 meses hasta el final del seguimiento. Esto nos podría sugerir que los casos que son recurrentes probablemente requieran una pauta fija de inyecciones de cada 8 semanas.

Así por ejemplo, Adrean y col. (172), observaron que un 36.6% de los casos recibía inyecciones cada 4 a 5 semanas, un 43% lo hacía cada 6-8 semanas, un 11.2% cada 10-12 semanas, y ningún caso se dejó de tratar. Igualmente en el estudio TREX (202) a 3 años de seguimiento, observan que los casos que se mantenían en la pauta tratar y extender el intervalo de extensión máximo tolerado fue de 8.1 semanas. Resultados que coinciden con nuestro estudio.

Igualmente, Peden y cols. (144), obtienen buenos resultados visuales tras una pauta fija de 8 semanas durante 4 años de seguimiento. A su vez, en el estudio EXCITE (89), analizaron un régimen de inyecciones de cada 4 meses versus la pauta mensual, y no alcanzó la no inferioridad.

En concordancia con estos resultados, parece ser que los pacientes que se mantienen activos o con múltiples recurrencias a largo plazo (mayor a 1 año), nos deberíamos plantear una pauta fija de inyecciones de cada 2 meses, y esto no significaría perjuicio en la agudeza visual, tal como observamos en este estudio, donde la presencia de lesión activa al final del seguimiento se asocia con una mayor ganancia visual. Esta suposición es válida si utilizamos las medicaciones que tenemos aprobadas en la actualidad (Bevacizumab, Ranibizumab y Aflibercept). Todo esto nos sugiere, que se debe continuar con la búsqueda de un fármaco con mayor tiempo de duración, y que nos permita un tiempo más prolongado libre de inyecciones, pero manteniendo óptimos resultados visuales.

Sobre esto último, actualmente se están estudiando nuevos fármacos que están en fase II / III: Brolucizumab, Abicipar pegol, un reservorio de acción prolongada con Ranibizumab y Faricimab. Estos resultados aún no han sido publicados, pero compartimos los datos de los resultados presentados recientemente en el último congreso de la sociedad americana de oftalmología (27 de octubre, 2018 en Chicago Illinois, USA):

- Brolucizumab (RTH258), es un fragmento de anticuerpo de una sola cadena, que inhibe todas las isoformas del VEGF-A y tiene un peso molecular bastante inferior (26kDa) a Aflibercept y Ranibizumab (115kDa y 48kDa, respectivamente). Acorde con los estudios HARRIER (Brolucizumab 3mg/ml y de 6mg/ml frente a Aflibercept) y HAWK (Brolucizumab 6mg/ml y Aflibercept), los primeros resultados a 46 semanas demostraron su no inferioridad con respecto a Aflibercept y a las 96 semanas de observa que entre un 72% y 85% se mantienen en una dosis cada 12 semanas tras la

dosis de carga mensual y que es superior en cuanto a resolución de fluido intraretiniano y subretiniano en la dosis de 6mg/ml.

- Abicipar pegol (MP0112), es una proteína de repetición de anquirina (DARPin), con un peso molecular de 34 KDa, e inhibe todas las isoformas del VEGF-A. El estudio CEDAR y SEQUOIA, son estudios fase 3 de no inferioridad, en comparativa con Ranibizumab 0.5mg pauta mensual. Observan que el 91.2% cada 8 semanas y el 96% cada 12 semanas, mantienen la agudeza visual a 56 semanas de seguimiento, tras la dosis de carga. Aunque se obtienen eventos inflamatorios en el 15% con Abicipar frente al 1% de Ranibizumab.
- También contamos con el estudio LADDER, que es un estudio fase 2, que analiza los resultados de la utilización de un reservorio de liberación prolongada. Requiere ser implantado hacia la cavidad vítrea y recubierto por la cápsula de Tenon y conjuntiva, tiene una jeringa específica que sirve para llenar el reservorio. Se ha estudiado diferentes concentraciones de Ranibizumab (10mg/ml , 40mg/ml y 100mg/ml), observándose que la media de tiempo para rellenado en la dosis más alta fue de 15 meses, y que el 80% de los pacientes mantuvieron estables durante 6 meses sin rellenado. Los resultados en cuanto a visión y resolución de fluido fueron similares a Ranibizumab pauta mensual, siendo las complicaciones observadas similares que con el uso de los implantes de glaucoma. Están pendientes los resultados de la fase 3.
- Finalmente, tenemos Faricimab (RG7716) que es la primera molécula biespecífica diseñada para inhibir tanto VEGF como Ang-2, este última molécula se ha visto implicada en la desestabilización molecular y la inflamación microvascular. Además la porción Fc ha sido modificada para disminuir su exposición a nivel sistémico. El estudio AVENUE (fase 2) fue para evaluar la no inferioridad con respecto a Ranibizumab mensual, observándose ganancias visuales y reducciones del GMC comparables. El estudio STAIRWAY (fase 2) fue diseñado para evaluar durabilidad; se analizó 3 brazos de tratamiento: mensual con Ranibizumab, cada 12 semanas y cada 16 semanas con Faricimab. Se observa que el 65% de los pacientes no presentaban actividad a las 12 semanas en el grupo Faricimab tras la dosis de carga de 4 inyecciones. Las agudezas visuales y los cambios anatómicos fueron comparables en los 3 grupos de tratamiento a las 52 semanas de seguimiento. Están pendientes los

resultados de la fase 3: estudio LUCERNE (NCT03823300) y TENAYA (NCT03823287).

c) Número de visitas

Con respecto al número de visitas, tenemos los resultados del estudio CATT a 5 años, donde publican una media de 25.3 visitas en total (DE 13.3) con 8 visitas (DE 4) en el 1er año del régimen PRN, 7.2 (DE 4) y 6.5 (DE 4) en el segundo y tercer año respectivamente. No tenemos estos datos de los estudios SEVEN-UP, TREX. En el estudio VIEW (94), obtienen una media de 7.3 visitas en el primer año, no tenemos datos del segundo año de seguimiento.

Kim y col. (103), hallan una media de 8.8 visitas en total por año, de las que el primer año son 8.6, el segundo año 9.2 visitas y 8.2 visitas el tercer año. Además, observa que el número de visitas en la pauta tratar y extender fue menor que en la PRN (7.6 versus 9.2).

Nosotros observamos una media total de 10 visitas en 27 meses de seguimiento, siendo el primer año, 5 visitas que va decreciendo paulatinamente cada año (4 y 3 visitas) hasta el cuarto año y quinto año que se estabiliza a 2 visitas, nuestros resultados son inferiores a los publicados en los ensayos clínicos e inclusive algo inferiores a los estudios observacionales.

Esta posible discrepancia en el número de visitas entre nuestro estudio, y los estudios publicados, es posible que tenga que ver con que el servicio de Oftalmología del hospital de Soria, adaptó un protocolo en el que a los pacientes no son visitados durante la dosis de carga, siendo debidamente informados tanto al paciente y familiares, sobre los signos de alarma y prevenidos que deben acudir a urgencias en caso que notasen alguna alteración ocular o sistémica. A favor de esta aserción, es que el número de inyecciones aplicadas no fue inferior a lo publicado en los ensayos clínicos y observacionales.

Por otro lado, el número de visitas se correlacionó positivamente con el número de inyecciones, así como la agudeza visual de inicio fue mayor en los pacientes con mayor número de visitas. Esta relación es obvia, a más inyecciones más revisiones que requerirá el paciente frente a uno estable.

Además, que los pacientes con más visitas sean aquellos con mayor visión inicial nos sugiere el comportamiento de los oftalmólogos de este centro en este grupo de pacientes, cuyo objetivo es que estos casos mantengan visión y esto se sostiene también porque dentro de los casos con mejor visión inicial estaban los casos con lesión activa al final del seguimiento y fueron los que se asociaron con un mayor número de inyecciones y de visitas aunque en esta última la diferencia no fue significativa.

## **6. CONCLUSIONES**



## 6.1 Conclusiones

1. En nuestra muestra estudiada observamos mejoría con el tratamiento antiangiogénico en los casos con agudeza visual mayor a 0.05 decimal al diagnóstico. La mejoría media de agudeza visual en estos casos va desde 0.1 a 0.59 decimal al cabo de 27 meses de seguimiento.
2. Observamos en los casos en pauta pro-re-nata que se mantienen con enfermedad activa tras la dosis de carga es mejor no separar las inyecciones mas de 8 a 10 semanas, o mantener una vigilancia estrecha que no supere este rango de tiempo.
3. Los factores oftalmológicos que se asociaron con mejores resultados visuales tenemos: la agudeza visual inicial, el número de inyecciones, la lesión activa y la lesión inactiva con fovea normal. Asimismo, el desprendimiento del epitelio pigmentario, el edema macular quístico y una lesión inactiva atrófica o disciforme, lo hicieron con un peor resultado visual.
4. Los factores No oftalmológicos que se asociaron con el resultado visual tenemos: la depresión, la enfermedad cardiovascular, los antidepresivos y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y del sistema renina angiotensina aldosterona (IECA/RAA), obteniéndose peores resultados visuales en estos casos. Destacando a los IECA/RAA que presentaron una mayor probabilidad de cicatriz disciforme. Tal vez sea la primera vez que se obtiene este resultado en la literatura.
5. Es posible que el tratamiento tópico anti-glaucomatoso y el uso de diuréticos ayuden a disminuir el número de inyecciones o en aumentar la reducción del grosor macular, respectivamente.

## **7. Referencias Bibliográficas**

1. Brady CJ, Bressler NM, Bressler SB. Neovascular (exudative or Wet) Age-Related Macular Degeneration. Ryan's Retina. (Sixth edition). Elseiver Saunders. 2018; 1345-1414.
2. Casaroli-Marano R, Piñero A, Adan A, Castro J, Armada F, Cervera E, et al. Spanish Eyes Epidemiological (SEE) study Group. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. Br J Ophthalmol 2011; 95(7):931-6.
3. Wong T, Chakrarthu U, Klein R, Mitchel P, Zlateva G, Buggage R, et al. Natural History of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2008; 115 (1): 116-26.
4. Esteban-González E, Cervera-Taulet E. Hallazgos clínicos y angiográficos de la DMAE. Sección IX.4. Patología y Cirugía de la Macula. LXXXVI Ponencia Oficial de la Sociedad Española de oftalmología. España. 2010; 605-10.
5. Marticorena J, Gómez-Ulla F, Lago JR. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. Degeneración macular asociada a la edad (Primera edición). Prous Science. 2005; 29-43.
6. Damián J, Pastor R, Armada F, Arias L. Epidemiología de la Degeneración Macular Asociada a la edad. Situación en España. Atención Primaria. 2006; 38 (1): 51-57.
7. Krause L, Yousif T, Pohl K. Captain study Group. An epidemiological study of neovascular age-related macular degeneration in Germany. Current Medical Research & Opinion 2013; 29 (10): 1391-7.
8. Miller J. W. Age-Related Macular Degeneration Revisited – Piecing the Puzzle. The LXIX Edward Jackson Memorial Lecture. Am J Ophthalmol. 2013; 155 (1): 1-35.
9. Casado J. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. Annals d'Oftalmología. 2009; 17 (5): 264-86.
10. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, Tomany SC, McCarty C, de Jong PT, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. Eye Diseases Prevalence Research Group. Arch Ophthalmol. 2004;122(4):564-72.

11. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529-35.
12. Kreuger DE, Milton RC, Maunder LR. The Framingham eye study: introduction to the monograph. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(6):614-20.
13. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99(6):933-43
14. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP et al; EYE-RISK consortium; European Eye Epidemiology(E3) consortium. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-63
15. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*. 1991;98(7):1128-34.
16. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995;39(5):367-74.
17. Ferris FL, Davis MD, Clemons TE, Lee LY, Chew EY, Lindblad AS, et al. Age-Related Eye Disease Study (AREDS) Research Group. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1570-4.
18. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Meuer SM, Huang GH. Ten-year Incidence and progression of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2002; 109 (10): 1767-79.
19. Clemons TE, Milton RC, Klein R, Seddon JM, Ferris FL 3rd; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors for the incidence of Advanced Age-Related Macular Degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005;112(4):533-9.

20. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis *Ophthalmology*. 2012; 119 (3): 571-80.
21. Klein R, Klein BE, Wong TY, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cataract and cataract surgery with the long-term incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120 (11):1551-8.
22. Cugati S, Mitchell P, Rochtchina E, Tan AG, Smith W, Wang JJ. Cataract surgery and the 10-year incidence of age-related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006;113(11):2020-5.
23. Wang JJ, Klein R, Smith W, Klein BE, Tomany S, Mitchell P. Cataract surgery and the 5-year incidence of late-stage age-related maculopathy: pooled findings from the Beaver Dam and Blue Mountains eye studies. *Ophthalmology* 2003;110(10):1960-7.
24. Huynh N, Nicholson BP, Agrón E, Clemons TE, Bressler SB, Rosenfeld PJ, et al. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Visual acuity after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: age-related eye disease study 2 report number 5. *Ophthalmology* 2014;121(6):1229-36.
25. Chew E, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology* 2012; 119(11):2282-9.
26. Jonasson F, Fisher DE, Eiriksdottir G, Sigurdsson S, Klein R, Launer LJ, et al. Five-Year Incidence, Progression and risk factors for Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121 (9): 1766-72.
27. Klein R, Myers Ch, Klein B. Vasodilators and Blood Pressure Lowering Medications and Age-related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2014; 121(8): 1604- 11.

28. Van-Leeuwen R, Tomany S, Wang JJ, Klein R, Mitchell P, Hofman A, et al. Is Medication Use Associated with the Incidence of Early Age- related Maculopathy. *Ophthalmology*. 2004; 111 (6):1169-75.
29. Aaron D, Cohen SM, Pautler E, Billiris-Findlay K, Eichenbaum DA. Beta blocker use and age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* 2012; 90(2): e162-3
30. Traband A, Shaffer J, Vanderbeek B. Systemic Betablockers in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2017; 37 (1): 41-46.
31. Akshay T, Redd T, Hwang T. Effect of systemic Beta-Blockers, ACE inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers on development of choroidal neovascularization in patients with Age-related Macular Degeneration. *Retina*. 2015; 35 (10):1964-8.
32. Liew G, Mitchell P, Wong TY, Rochtchina E, Wang JJ. The Association of Aspirin Use with Age-Related Macular Degeneration. *JAMA International Medicine*. 2013;173(4):258-64.
33. Klein BEK, Howard KP, Gangnon RE, Dreyer JO, Lee KE, Klein R. Long Term Use of Aspirin and Age-Related Macular Degeneration. *JAMA* 2012; 308(23): 2469–78
34. Al-Holou SN, Tucker WR, Agrón E, Clemons TE, Cukras C, Ferris FL, et al. The Association of Statin Use with Age-Related Macular Degeneration Progression the Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 9. The Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. *Ophthalmology* 2015; 122 (12):2490-6
35. Wu Y, Zhu W, Li YH, Yu J. Aspirin and Age Related Macular Degeneration; the Possible Relationship. *Medical Hypothesis Discovery and Innovation Ophthalmology Journal*. 2013; 2 (3):59-68.
36. VanderBeek BL, Zacks DN, Talwar N, Nan B, Stein JD. Role of Statins in the Development and Progression of Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2013; 33(2): 414–22.
37. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular Disease and 10-Year Incidence of AMD *Ophthalmology*. 2007; 114 (6): 1143-50.

38. Ikram MK, Van-Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Relationship between refraction and prevalent as well as incident age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(9):3778-82.
39. Pan CW, Ikram MK, Cheung CY, Choi HW, Cheung CM, Jonas JB, et al. Refractive errors and age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2013; 120(10):2058-65.
40. Hong T. Review and Meta-analysis of the Association Between C-Reactive Protein and Age-related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2011; 56 (3): 184-194.
41. Seddon JM, Gensler G, Rosner B. C-Reactive Protein and CFH, ARMS2/HTRA1 Gene Variants Are Independently Associated with Risk of Macular Degeneration *Ophthalmology*. 2010; 117(8): 1560-6.
42. Seddon JM, Reynolds R, Rosner B. Associations of smoking, body mass index, dietary lutein, and the LIPC gene variant rs10468017 with advanced age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2010; 2010 (16): 2412-24.
43. Mittleman VP, Christen WG, Glynn RJ, Semba RD, Ridker PM, Rimm EB, et al. C-reactive protein and the incidence of macular degeneration: pooled analysis of 5 cohorts. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):507-13.
44. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1143-50.
45. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PT, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette smoking and age-related macular degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1157-63.
46. Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Le Goff M, Dartigues JF, et al. Elevated high-density lipoprotein cholesterol and age-related macular degeneration: the Alienor study. *PLoS One*. 2014; 9(3): e90973.

47. Cougnard-Grégoire A, Delyfer MN, Korobelnik JF, Rougier MB, Malet F, Le Goff M, et al. Long-term blood pressure and age-related macular degeneration: the ALIENOR study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(3):1905-12.
48. McCarty CA, Dowrick A, Cameron J, McGrath B, Robman LD, Dimitrov P, et al. Novel measures of cardiovascular health and its association with prevalence and progression of age-related macular degeneration: the CHARM Study. *BMC Ophthalmol*. 2008; 8 (25): 1471-2415.
49. Li Y, Wang J, Zhong X, Tian Z, Wu P, Zhao W, et al. Refractive error and risk of early or late age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3): e90897.
50. Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-26.
51. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001; 21(5):416-34.
52. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*. 1990; 10(1):1-8.
53. Fernández-Blanco T, Marcuello-Memlendo B, Pérez-Oliván S, Ruiz-Moreno O, Ferrer-Novella E, Honrubia-López FM. Vasculopatía coroidea polipoidal idiopática. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2004; 79(5), 229-36
54. Gomi F, Tano Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19(3):208-12.
55. Zou WJ, Wen F, Wu ZF, Huang SZ, Zhang J, Luo GW. Clinical observation of polypoidal choroidal vasculopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2011; 47 (1):39-44.



56. Macular Photocoagulation Study Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration: guidelines for evaluation and treatment in the Macular Photocoagulation Study. *Arch Ophthalmol* 1991; 109 (9):1242–57.
57. Bressler NM, Bressler SB, Childs AL, Haller JA, Hawkins BS, Lewis H, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings. SST report no.13. *Ophthalmology*. 2004; 111(11):1993–2006.
58. Koenig F, Soubrane G, Coscas G. Angiographic aspects of senile macular degeneration: spontaneous course. *J Fr Ophtalmol* 1984; 7(2):93–8.
59. Solomon SD, Bressler SB, Hawkins BS, Marsh MJ, Bressler MN. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Guidelines for interpreting retinal photographs in the Submacular Surgery Trials (SST). SST report no. 8. *Retina* 2005; 25 (3): 253–68.
60. Mokwa NF, Ristau T, Keane PA, Kirchhof B, Sadda SR, Liakopoulos S. Grading of Age-Related Macular Degeneration: Comparison between Color Fundus Photography, Fluorescein Angiography, and Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *J Ophthalmol*. 2013; 2013: 385915.
61. Mowatt G, Hernández R, Castillo M, Lois N, Elders A, Fraser C, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Thecnology Assessment* 2014; 18 (69): 1-151.
62. Khurana RN, Dupas B, Bressler NM. Agreement of time-domain and spectral-domain optical coherence tomography with fluorescein leakage from choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2010; 117(7):1376–80
63. Jia Y, Bailey ST, Wilson DJ, Tan O, Klein ML. Quantitative optical coherence tomography angiography of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121(7): 1435–44.
64. Castillo MM, Mowatt G, Elders A, Lois N, Fraser C, Hernández R. Optical Coherence

Tomography for the Monitoring of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Systematic Review. *Ophthalmology* 2015; 122 (2):399-406

65. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Lee TG, Kim HS. Diagnosis of Type 3 Neovascularization Based on Optical Coherence Tomography Images. *Retina*. 2016; 36:1506–15.
66. De Salvo G, Vaz-Pereira S, Keane PA, Tufail A, Liew G. Sensitivity and Specificity of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Detecting Idiopathic polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Am J Ophthalmol* 2014; 158 (6): 1228–38
67. Gallego-Pinazo R, Dolz-Marco R, Díaz-Llopis M. Hacia la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad basada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012; 87(8):247–52.
68. Jung J, Chen CY, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, Xu L, Marsiglia M, et al. The incidence of neovascular Subtypes in Newly Diagnosed Neovascular Age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014; 158 (14) 769-79.
69. Chew EY, Clemons T, SanGiovanni JP, Danis R, Domalpally A, McBee W. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): Study Design and Baseline Characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology*. 2012; 119(11): 2282–9.
70. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1999; 117(10):1329-45.
71. Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia with verteporfin. 1-year results of a randomized clinical trial--VIP report no. 1. *Ophthalmology*. 2001; 108(5):841-52.
72. Oishi A, Miyamoto N, Mandai M, Honda S, Matsuoka T, Oh H, et al. LAPTOP study: A 24-month trial of verteporfin versus ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*. 2014; 121:1151–2.

73. Koh A, Lee WK, Chen LJ, Chen SJ, Hashad Y, Kim H, et al. EVEREST study: Efficacy and safety of verteporfin photodynamic therapy in combination with ranibizumab or alone versus ranibizumab monotherapy in patients with symptomatic macular polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2012; 32 (8):1453–64.
74. Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, et al. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(9): 1508.e1-25.
75. D'Amico DJ, Masonson HN, Patel M, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Guyer DR, Katz B. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: two-year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006; 113(6): 992-1001.
76. Hernández-Pastor LJ, Ortega A, García-Layana A, Giráldez J. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with Pegaptanib in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010; 248(4):467-76.
77. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(1):43–58.
78. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009; 116(9):1731–9.
79. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: The SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):663–71.
80. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: An open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012; 119(6): 1175–83.

81. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration two-year results. *Ophthalmology* 2012; 119(7): 1388–98.
82. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD011346.
83. Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016; 123(8):1751-61.
84. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes S, Lotery AJ, Dakin HA. A randomised controlled trial to assess the clinical effectiveness and cost-effectiveness of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation (IVAN). *Health Technol Assess*. 2015; 19(78): 1-298.
85. Kodjikian L, Decullier E, Souied EH, Girmens JF, Durand EE, Chapuis FR, et al. Bevacizumab and Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: an updated meta-analysis of randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014; 252(10): 1529-37.
86. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to the LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015; 122(1): 146–52.
87. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faj sse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration:

Results from the GEFAL non-inferiority randomized trial. *Ophthalmology*. 2013; 120(11): 2300–9

88. Binder S, Krebs I, Schmetterer , et al. Twelve Months Results Comparing Ranibizumab or Bevacizumab Treatment in Patients with Neovascular Age-related Macular Degeneration(AMD) Multicenter Anti-VEGF Trial in Austria The Manta Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2013; 54 (15): 4508-9.
89. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE Study. *Ophthalmology* 2011; 118(5): 831–9.
90. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Lanchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116(1): 57–65.
91. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355(14): 1419–31.
92. Char-DeCroos F, MD Optical Coherence Tomography grading reproducibility during the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials *Ophthalmology* . 2012; 119(12): 2549–57.
93. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-Year Outcomes in ANCHOR, MARINA, and HORIZON *Ophthalmology*. 2013; 120 (11): 2292 -9.
94. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DW, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.

95. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(2):239-248.
96. Eldem BM, Muftuoglu G, Topbas S, Çakir M, Kadayifcilar S, Özmert E, et al. A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93(6): e458-64.
97. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX\_AMD study. *Ophthalmology Retina.* 2017; 1(4): 314-321.
98. Pardo de torres. Efectividad de fármacos inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Tesis doctoral. Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España. 2011; 53-59.
99. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res.* 2018; 65(4): 127-46.
100. Gale R, Korobelnik JF, Yang Y, Wong TY. Characteristics and Predictors of Early and Delayed Responders to Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT Trials. *Ophthalmologica* 2016; 236 (4): 193-200.
101. Plan de Actuación Específico para Soria (PAES). Consejo de Ministros de España. 2005.
102. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016; 50(1):1-24.
103. Kim Ln, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies Mc. Metaanalysis Of Real-World Outcomes of Intravitreal Ranibizumab For the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina.* 2016 ; 36(8):1418-31.

104. Tsilimbaris MK, López-Gálvez MI, Gallego-Pinazo R, Margaron P, Lambrou GN. Review Article Epidemiological and Clinical Baseline Characteristics as Predictive Biomarkers of Response to Anti-VEGF Treatment in Patients with Neovascular AMD. *Journal of Ophthalmology* 2016; 2016: ID4367631.
105. Małgorzata Latańska. Wet age-related macular degeneration (wet AMD) in rural and urban inhabitants in south-eastern Poland *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 2013; 20 ( 4): 726-730.
106. Raman R, Pal SS, Ganesan S, Gella L, Vaitheeswaran K, Sharma T. The prevalence and risk factors for age-related macular degeneration in rural-urban India, Sankara Nethralaya Rural-Urban Age-related Macular degeneration study, Report No. 1. *Eye (Lond)*. 2016; 30 (5):688-97.
107. Martínez-Velilla NI, Idoia de Gaminde I. Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. Comorbidity and multimorbidity indexes in the elderly patients. *Med Clin*. 2011; 136(10): 417-64.
108. Piermarocchi S, Miotto S, Colavito D, Leon A, Segato T Combined effects of genetic and non-genetic risk factors affect response to ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93(6): e451-7.
109. Rovner BW, Casten RJ, Hegel MT, Tasman WS. Minimal depression and vision function in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113(10):1743-7.
110. Augustin A, Sahel JA, Bandello F, Dardennes R, Maurel F, Negrini C, et al. Anxiety and depression prevalence rates in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(4):1498-503.
111. Jivraj J, Jivraj I, Tennant M, Rudnisky C. Prevalence and impact of depressive symptoms in patients with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2013; 48(4):269-73.

112. Dawson SR, Mallen CD, Gouldstone MB, Yarham R, Mansell G. The prevalence of anxiety and depression in people with age- related macular degeneration: a systematic review of observational study data. *BMC Ophthalmol.* 2014; 12 (14):78.
113. Jacob L, Spiess A, Kostev k. Prevalence of depression, anxiety, adjustment disorders, and somatoform disorders in patients with age-related macular degeneration in Germany. *Ger Med Sci.* 2017; 9 (15):1-7.
114. Popescu, ML, Boisjoly H, Schmaltz H, Kergoat MJ, Rousseau J, Moghadaszadeh S, et al. Explaining the relationship between three eye diseases and depressive symptoms in older adults. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2012; 53 (4): 2308–2313.
115. Inglehearn CF, Ali M, Gale R, Cassidy F, Varma D, Downey LM, Baxter PD, et al. Improved response to ranibizumab in ex and current smokers with age-related macular degeneration (AMD), but no evidence that CFH, ARMS2/HTRA1 Or VEGF genotypes predict treatment outcome. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (14):3325-6
116. Menger JF, Haubitz I, Keilhauer-Strachwitz CN. Influence Of AMD-risk factors on the effectiveness of anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53 (14): 857-8.
117. Berg K, Roald AB, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95(8):796-80
118. Mcguinness MB, Paul-Mitchell JL, Bamini-Gopinath EC, Saksens-Nicole TM, Schick T, Carel BH, et al. Physical activity and Age-related Macular Degeneration: a systematic literatur review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* 2017; 180(8):29-38.



119. Loprinzi PD, Swenor BK, Ramulu PY. Age-Related Macular Degeneration Is Associated with Less Physical Activity among US Adults: Cross-Sectional Study. *PLoS ONE*. 2015; 10(5): 1-11
120. Zhang QY, Tie LJ, Wu SS, Lv PL, Huang HW, Wang WQ, et al; Overweight, Obesity, and Risk of Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016; 57 (3): 1276-1283
121. Klein R, Chelsea M, MStat, Klein B. Vasodilators and Blood Pressure Lowering Medications and Age-related Macular Degeneration: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2014; 121(8): 1604- 1611.
122. Lavine J, Sang Y, Wang S, Ip M, Sheibani N. Attenuation of Choroidal Neovascularization by B2- adrenergic Receptor Antagonism. *JAMA Ophthalmology*. 2013; 131 (3): 376 – 382.
123. Thomas AS, Redd T, Hwang T. Effect of systemic Beta-Blockers, ACE inhibitors, and Angiotensin Receptor Blockers on development of choroidal neovascularization in patients with Age-related Macular Degeneration. *Retina*. 2015; 35 (10):1964–1968.
124. Sridhar J, Hsu J, Shahlaee A, Garg SJ, Spirn MJ, Fineman MS, Vander J. Topical Dorzolamide-Timolol With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmology* 2016; 134(4):437-443.
125. Montero J., Ruiz-Moreno JM, Sanchis-Merino E, Pérez-Martin S. Systemic Beta-blockers may reduce the need for repeated Intravitreal Injections in patients with Wet Age-related Macular Degeneration treated by bevacizumab. *Retina*. 2013; 33 (3):508–512.
126. Kiernan DF, Hariprasad SM, Rusu IM, Mehta SV, Mieler WF, Jager RD. Epidemiology of the association between anticoagulants and intraocular hemorrhage in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2010; 30 (10):1573-8
127. Klein ML. Macular degeneration: is aspirin a risk for progressive disease? *JAMA*. 1991; 266 (16):2279-80.

128. Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Grunwald JE, Ahmed O, Martin DF. Association between Antiplatelet or Anticoagulant Drugs and Retinal or Subretinal Hemorrhage in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(2):352-60
129. Forooghian F, Agrón E, Clemons TE, Ferris FL, Chew EY. Visual Acuity Outcomes after cataract surgery in patients with age-related macular degeneration: Age-related Eye disease study report N° 27. *Ophthalmology*. 2009; 116 (11): 2093-2100
130. Sutter FK, Menghini M, Barthelmes D, Fleischhauer JC, Kurz-Levin MM, Bosch MM, et al. Is pseudophakia a risk factor for neovascular age-related macular degeneration? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(4):1472-5
131. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Ehrlich JS, Wong P; MARINA and ANCHOR Study Groups. Cataract surgery in ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration from the phase 3 ANCHOR and MARINA trials. *Am J Ophthalmol* 2011; 152(5):793-8.
132. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NM. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Systemic Review*. 2012; 13; 6 (6): CD006757.
133. Saleh R, Karpe A, Zinkernagel MS, Munk MR. Inner retinal layer change in glaucoma patients receiving anti-VEGF for neovascular age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):817-824.
134. Bracha P, Moore NA, Ciulla TA, WuDunn D, Cantor LB. The acute and chronic effects of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections on intraocular pressure: A review. *Surv Ophthalmol*. 2018; 63 (3): 281-295
135. Finger RP, Wickremasinghe SS, Baird PN, Guymer RH. Predictors of anti-VEGF treatment response in neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(1):1-18.

136. Zarranz-Ventura J, Liew G, Johnston RL, Xing W, Akerele T, McKibbin M, et al. United Kingdom Age-Related Macular Degeneration Electronic Medical Records Users Group. The neovascular age-related macular degeneration database: report 2: incidence, management, and visual outcomes of second treated eyes. *Ophthalmology*. 2014; 121(10):1966-75.
137. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). *Ophthalmology*. 2016; 123(6):1269-77
138. Chew JK, Zhu M, Broadhead GK, Luo K, Hong T, Chang AA. Bilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Comparisons between First and Second Eyes. *Ophthalmologica*. 2017; 238(1-2):23-30.
139. Schick T, Altay L, Viehweger E, Hoyng CB, den Hollander AI, Felsch M. et al. Genetics of Unilateral and Bilateral Age-Related Macular Degeneration Severity Stages. *PLoS One*. 2016; 11(6): e0156778.
140. Silva R, Cachulo ML, Fonseca P, Bernardes R, Nunes S, Vilhena N, et al. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularisation in the fellow eye: a 3-year follow-up study. *Ophthalmologica*. 2011; 226(3):110-8.
141. Submacular Surgery Trials Research Group, Solomon SD, Jefferys JL, Hawkins BS, Bressler NM, Bressler SB. Risk factors for second eye progression to advanced age-related macular degeneration: SST report No. 21 Submacular Surgery Trials Research Group. *Retina*. 2009;29(8):1080-90.
142. Chong, V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of wet AMD: a summary of real world studies. *Eye*; London. 2016; 30 (2): 270-286.
143. Rasmussen A, Bloch SB, Fuchs J, Hansen LH, Larsen M, LaCour M, et al. A 4-year longitudinal study of 555 patients treated with ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013; 120 (12): 2630-2636

144. Peden MC, Suñer IJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):803-8.
145. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(2):220-6.
146. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2013; 120 (9):1860-1870.
147. Simader C, Ritter M, Bolz M, Deák GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. EXCITE study *Ophthalmology*. 2014;121(6):1237-45.
148. Gianniou C, Dirani A, Jang L, Mantel I. Refractory intraretinal or subretinal fluid in neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab: functional and structural outcome. *Retina*. 2015; 35 (6): 1195-201.
149. Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunmwald JE, Toth C, et al. Baseline predictors of visual acuity response to ranibizumab and bevacizumab in the Comparison of AMD Treatment Trial (CATT). *Ophthalmology*. 2013; 120 (1): 122-9.
150. Hariprasad SM, Morse LS, Shapiro H, Wong P, Tuomi L. Fixed monthly versus less frequent ranibizumab dosing and predictors of visual response in exudative age-related macular degeneration. *J Ophthalmol* 2012; 2012:690641.
151. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):915-24

152. Willoughby AS, Ying G, Toth CA, Maguire MG, Russell EB, JGrunwald JE, et al; for the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Subretinal Hyper-Reflective Material in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1846–1853.
153. Coco RM, Sanabria MR, Castrejon M, Lopez-Galvez MI, Monje-Fernandez L, Fernandez-Munoz M, et al. Funduscopy results after 4-year follow-up treatment with ranibizumab for age-related macular degeneration in a region of Spain. *BMC Ophthalmol*. 2014; 14: 138.
154. Altaweel MM, EDaniel E, Martin DF, Mittra RA, Grunwald JE, Lai MM, et al; for the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Outcomes of Eyes with Lesions Composed of >50% Blood in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) *Ophthalmology*. 2015; 122(2): 391–8.
155. El-Mollayess G, Mahfoud Z, Schakal A, Salti H, Jaafar D, Bashshur ZF. Fixed-interval versus OCT-guided variable dosing of intravitreal bevacizumab in the management of neovascular age-related macular degeneration: A 12 month randomized prospective study. *Am J Ophthalmol* 2012; 153(3): 481–489.
156. Menon G, Chandran M, Sivaprasad S, Chavan R, Narendran N, Yang Y. Is it necessary to use three mandatory loading doses when commencing therapy for neovascular age-related macular degeneration using bevacizumab? (BeMOc Trial). *Eye*. 2013; 27 (8): 959–63.
157. Weber M, Velasque L, Coscas F, Faure C, Aubry I, Cohen SY. The RAINBOW study: real life use of intravitreal aflibercept in France; observational study in wet age-related macular degeneration. *BMJ Open Ophthalmology*. 2019; 4:e001109.
158. Madhusudhana KC, Lee AY, Keane PA, Chakravarthy U, Johnston RL, Egan CA, et al. UK Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database. Report 6: time to retreatment after a pause in therapy. Outcomes from 92 976 intravitreal ranibizumab injections. *Br J Ophthalmol*. 2016; 100 (12):1617–1622

159. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Hykin P, et al. Determinant of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study. *Eye*. 2016; 30 (8):1063- 1071.
160. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, et al. Fight Retinal Blindness Study. Long-term outcomes of treatment of neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology*. 2015; 122 (9): 1837–45.
161. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, et al. The SECURE Study Long-Term Safety of Ranibizumab 0.5 mg in Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120 (1):130–9
162. Campbell RJ, Bell CM, Campbell Ede L, Gill SS. Systemic effects of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Curr Opin Ophthalmol*. 2013;24(3):197-204.
163. Thulliez M, Angoulvant D, Le Lez ML, Jonville-Bera AP, Pisella PJ, Gueyffier F, et al. Cardiovascular Events and Bleeding Risk Associated With Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132(11):1317-26.
164. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014; 45(2):143-9.
165. Sarraf D, Joseph A, Rahimy E. Retinal pigment epithelial tears in the era of intravitreal pharmacotherapy: risk factors, pathogenesis, prognosis and treatment (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2014;112 (7): 142-59
166. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M. Retinal pigment epithelium tears: Classification, pathogenesis, predictors, and management. *Surv Ophthalmol*. 2017; 62(4):493-505.
167. Li A, Rieveschi NB, Conti FF, Silva FQ, Sears JE, Srivastava S. Long-Term Assessment of Macular Atrophy in Patients with Age-Related Macular Degeneration Receiving Anti-

- Vascular Endothelial Growth Factor. Li, Ang et al. *Ophthalmology Retina*. 2018; 2 (6): 550 – 557
168. González-Buendía L, Delgado-Tirado S, Sanabria MR, Fernandez I, Coco RM. Predictive models of long-term anatomic outcome in age-related macular degeneration treated with as-needed Ranibizumab. *BMC Ophthalmol*. 2017; 17(1):147.
  169. Dedania VS, Bakri SJ. Sustained Elevation of Intraocular Pressure after intravitreal Anti-VEGF Agents What is the evidence?. *Retina*. 2015; 35 (5):841-58.
  170. Baltu F, Sarici AM, Yildirim O, Mergen B, Bolat E. Investigation of vascular endothelial dysfunction in the patients with age-related macular degeneration. *Cutan Ocul Toxicol*. 2019; 38 (1):29-35.
  171. Arifoglu HB, Karatepe Hashas AS, Atas M, Sarli B, Ozkose A, Demircan S. Systemic endothelial function in cases with wet-type age-related macular degeneration. *Aging Clin Exp Res*. 2016; 28(5):853-6.
  172. Adrean SD, Chaili S, Ramkumar H, Pirouz A, Grant S. Consistent Long-term Therapy of Neovascular Age-related Macular Degeneration by 50 o more Anti-VEGF injections using a Treat-Extend-Stop Protocol. *Ophthalmology*. 2018; 125 (7): 1047-53.
  173. Hussain R, Thomas C. Treatment Burden in Neovascular AMD: Visual Acuity Outcomes are associated with Anti-VEGF injection Frequency. *Ophthalmic Surgery, Laser & Imaging Retina*. 2017; 48 (10): 780-784.
  174. Sharma S, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Maguire MG, Ying GS, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular Morphology and Visual Acuity in the Second Year of the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016; 123(4):865-75.
  175. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, et al. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2019; 126 (2): 252-260.

176. Iga J, Ueno S, Yamauchi K, Numata S, Tayoshi-Shibuya, Kinouchi S, et al. Gene expression and association analysis of vascular endothelial growth factor in major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2007; 31 (3):658–63.
177. Lee BH, Kim YK. Increased plasma VEGF levels in major depressive or manic episodes in patients with mood disorders. *J Affect Disord*. 2012; 136 (1-2):181–4.
178. Gałecki P, Orzechowska A, Berent D, Talarowska M, Bobinska K, Galecka E, et al. Vascular endothelial growth factor receptor 2 gene (KDR) polymorphisms and expression levels in depressive disorder. *J Affect Disord*. 2013; 147(1-3):144–9.
179. Mantel I, Zola M, Mir O, Gaillard R, Behar-Cohen F. Antidepressant medication and ocular factors in association with the need for anti-VEGF retreatment in neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2018; 20: 312318.
180. Ehrlich R, Weinberger D, Priel E, Axer-Siegel R. Outcome of bevacizumab (Avastin) injection in patients with age-related macular degeneration and low visual acuity. *Retina*. 2008; 28(9):1302-7.
181. Koch R, Schmidt M, Gebauer S, Busse H, Uhlig CE. Intravitreal treatment in patients with exudative age-related macular degeneration and visual acuity  $\leq 0.05$ . *BMC Ophthalmol*. 2015 Oct ; 15:138.
182. Sørensen TL, Kemp H. Ranibizumab treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration and very low vision. *Acta Ophthalmol*. 2011 Feb;89(1):e97.
183. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. Optical Coherence Tomography Angiography Versus Traditional Multimodal Imaging In Assessing The Activity Of Exudative Age-Related Macular Degeneration: A New Diagnostic Challenge. *Retina*. 2015; 35(11):2219-2228.



184. Asensio-Duran M, Manrique-Lipa R, González-Sánchez E, García-Martínez J, Casco-Silva B. Cataract Surgery in patients with age-related macular degeneration. Review Article. *J Ophthalmic Clin Res*. 2016; 3 (1): 1-4.
185. Etminan M1, Brophy JM, Maberley D. Use of statins and angiotensin converting enzyme inhibitors (ACE-Is) and the risk of age-related macular degeneration: nested case-control study. *Curr Drug Saf*. 2008; 3(1):24-6.
186. Emile G, Pujade-Lauraine E, Alexandre J. Should we use the angiotensin-converting enzyme inhibitors for the treatment of anti-VEGF-induced hypertension?. *Annals of Oncology*. 2014; 25 (8): 1669-70.
187. Kwan-Duodu D, Landry J, Shen XZ, Diaz R. Angiotensin-converting enzyme and the tumor microenvironment: mechanisms beyond angiogenesis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2013; 305 (3): R205–15.
188. Tsuboi S, Pederson JEXI. Furosemaide inhibitable fluid absorption across retinal pigment epithelium in vivo. *Arch Ophthalmol* 1986;104 (4): 602–3.
189. Huang Q, Chen R, Lin X, Xiang Z. Efficacy of carbonic anhydrase inhibitors in management of cystoid macular edema in retinitis pigmentosa: A meta-analysis. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186180.
190. Koo NK, Kim YC. Resolution of Macular Edema after Systemic Treatment with Furosemide. *Korean J Ophthalmol*. 2012; 26(4): 312–315.
191. Byeon SH, Kwon OW, Song JH, Kim SE, Park YS. Prolongation of activity of single intravitreal bevacizumab by adjuvant topical aqueous depressant (Timolol-Dorzolamide). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(1):35-42.
192. Fraunfelder FT, Fraunfelder FW, Chambers WA. Clinical Ocular Toxicology. Part 7: Drug-induced ocular side effects. W.B. Saunders 2008; 45-287.
193. Miranda-Rollón MD. Estudio de la Influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta al tratamiento con Ranibizumab en los pacientes con degeneración macular asociada a la

edad. Tesis doctoral. Departamento de ciencias sociales y de la salud. Universidad Católica de Murcia. Murcia. 2017.

194. Tufail A, Xing W, Johnston R, Akerele T, McKibbin M, Downey L, et al. The neovascular age-related macular degeneration database: multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: report 1: visual acuity. *Ophthalmology*. 2014; 121(5):1092-101.
195. Gemenetzi M, Patel JP. A Systematic Review of the Treat and Extend Treatment Regimen with Anti-VEGF Agents for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Ther*. 2017; 6(1): 79-92.
196. Danyliv A, Glanville J, McCool R, Ferreira A, Skelly A, Jacob RP. The Clinical Effectiveness of Ranibizumab Treat and Extend Regimen in nAMD: Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2017; 34(3): 611-9.
197. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137(4): 372-9.
198. Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye (London)*. 2017;31(12):1697-706.
199. Vaze A, Fraser-Bell S, Gillies M. Reasons for discontinuation of intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014; 34(9):1774-8.
200. Stanescu-Segall D, Balta F, Jackson TL. Submacular hemorrhage in neovascular age-related macular degeneration: A synthesis of the literature. *Surv Ophthalmol*. 2016; 61(1):18-32.
201. Zarbin M, Tsuboi M, Hill LF, Stoilov I. Simulating an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Switch in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A HARBOR Subanalysis. *Ophthalmology*. 2019 (0): 0. (sólo disponible en internet).

202. Wykoff CC, Ou WC, Croft DE for the TREX-AMD Study Group, et al. Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomised trial. *British Journal of Ophthalmology* 2018;102 (4): 460-4.